

**Ergebnisse der Abklärung klinisch nicht palpabler
mammographischer Veränderungen der Mamma**

Dagmar Hilz

2002

Aus der Frauenklinik vom Roten Kreuz München

Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. W. Eiermann

**Ergebnisse der Abklärung klinisch nicht palpabler
mammographischer Veränderungen der Mamma**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Dagmar Hilz

aus
München

2002

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. E. R. Weissenbacher

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Dr. R. Kürzl

Mitbetreuung durch
den promovierten
Mitarbeiter: Dr. med. H.-D. Scheich

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. K. Peter

Tag der mündlichen
Prüfung: 21.11.2002

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

1.	Einleitung	1
2.	Einführung in die Thematik	5
2.1.	Epidemiologie des Mammakarzinoms	6
2.2.	Risikofaktoren des Mammakarzinoms	8
2.3.	Pathologie der benignen und malignen Brusterkrankungen	10
2.3.1.	Pathologie der benignen Brusterkrankungen	10
2.3.1.1.	Mastopathie	10
2.3.1.1.1.	Allgemeines zur Mastopathie	10
2.3.1.1.2.	Fibrozystische Mastopathie (Mastopathie Grad I)	10
2.3.1.1.3.	Proliferierende Mastopathie ohne Zellatypien (Mastopathie Grad II)	11
2.3.1.1.4.	Proliferierende Mastopathie mit Zellatypien (Mastopathie Grad III)	11
2.3.1.1.5.	Mastopathie-assoziierte Veränderungen	11
2.3.1.1.5.1.	Sklerosierende Adenose	11
2.3.1.1.5.2.	Duktales Ektasie, Plasmazellmastitis	11
2.3.1.1.5.3.	Radiäre Narbe	12
2.3.1.1.5.4.	Milchgangspapillom und Papillomatose	12
2.3.1.2.	Weitere benigne Brusterkrankungen	12
2.3.1.2.1.	Fibroadenom	12
2.3.1.2.2.	Traumatische Fettgewebsnekrose	12
2.3.1.2.3.	Hamartom	13
2.3.2.	Pathologie des Mammakarzinoms	13
2.3.2.1.	In situ Karzinome	13
2.3.2.1.1.	Duktales Karzinoma in situ (DCIS)	13
2.3.2.1.2.	Lobuläres Karzinoma in situ (LCIS)	14
2.3.2.2.	Invasive Karzinome	15
2.3.2.2.1.	Invasives duktales Karzinom	15
2.3.2.2.2.	Invasives lobuläres Karzinom	16
2.3.2.2.3.	Muzinöses Karzinom	16
2.3.2.2.4.	Medulläres Karzinom	16
2.3.2.2.5.	Invasives papilläres Karzinom	16
2.3.2.2.6.	Tubuläres Karzinom	16
2.3.2.2.7.	Seltene invasive Karzinome	17
2.3.2.2.8.	Morbus Paget der Mamille	17
2.3.2.2.9.	Inflammatorisches Karzinom	17
2.3.2.3.	Eigenschaften und Prognosefaktoren der invasiven Mammakarzinome	17
2.3.2.3.1.	TNM-Klassifikation	17
2.3.2.3.2.	Größe des Primärtumors	18
2.3.2.3.3.	Lymphknotenstatus	20
2.3.2.3.4.	Fernmetastasierung	22
2.3.2.3.5.	Grading	23
2.3.2.3.6.	Rezeptorstatus	23
2.3.2.3.7.	Multizentrität und Bilateralität	24
2.3.2.3.8.	Seitenverteilung und Lokalisation in der Mamma	24
2.3.2.3.9.	Rezidive	25
2.3.2.3.10.	Neuere Prognosefaktoren	25
2.3.2.3.11.	Tumorbiologie oder Gibt es verschiedene Arten von Mammakarzinomen?	25

2.4.	Diagnostik des Mammakarzinoms	27
2.4.1.	Einführung	27
2.4.2.	Selbstuntersuchung der Brust	27
2.4.3.	Anamnese, klinische Untersuchung der Brust und klinische Zeichen des Mammakarzinoms	28
2.4.3.1.	Anamnese	28
2.4.3.2.	Klinische Untersuchung der Brust	28
2.4.3.3.	Klinische Zeichen des Mammakarzinoms	30
2.4.4.	Mammographie	30
2.4.4.1.	Einführung	30
2.4.4.2.	Technik	31
2.4.4.3.	Sensitivität und Spezifität	31
2.4.4.4.	Mammographische Befunde	32
2.4.4.4.1.	Umschriebene Herde	32
2.4.4.4.2.	Sternförmige Veränderungen	33
2.4.4.4.4.	Verkalkungen	34
2.4.4.4.5.	Diffuse Veränderungen wie Asymmetrie, Architekturstörung, Parenchym- oder Hautretraktion	35
2.4.4.4.6.	Sonstige Zeichen	35
2.4.4.5.	Mammographisch-histologische Korrelationen	35
2.4.4.5.1.	Benigne Veränderungen	35
2.4.4.5.2.	DCIS	37
2.4.4.5.3.	LCIS	37
2.4.4.5.4.	Invasiv duktales Karzinom	37
2.4.4.5.5.	Invasiv lobuläres Karzinom	38
2.4.4.5.6.	Sonstige invasive Karzinome	38
2.4.5.	Ultraschall	38
2.4.5.1.	Einführung	38
2.4.5.2.	Kriterien sonographischer Herdbeurteilung	39
2.4.5.3.	Das invasive Mammakarzinom in der Sonographie	39
2.4.5.4.	Präinvasive Veränderungen in der Sonographie	39
2.4.5.5.	Benigne Veränderungen in der Sonographie	40
2.4.6.	Kernspintomographie	40
2.4.7.	Transkutane Biopsiemethoden	41
2.4.8.	Diagnostische Tumorexstirpation mit oder ohne präoperative Markierung	41
2.5.	Therapie des Mammakarzinoms	43
2.5.1.	Einführung	43
2.5.2.	Operative Therapie	43
2.5.2.1.	Brusterhaltende Operationstechniken	43
2.5.2.2.	Subkutane Mastektomie	44
2.5.2.3.	Modifizierte radikale Mastektomie	44
2.5.2.4.	Axilläre Lymphonodektomie	44
2.5.2.5.	Plastische Chirurgie der Brust	44
2.5.3.	Adjuvante Strahlentherapie	44
2.5.4.	Adjuvante Hormontherapie	45
2.5.5.	Adjuvante Chemotherapie	45
2.5.6.	Stadienadaptierte Therapie des Mammakarzinoms	46
2.5.6.1.	DCIS	46
2.5.6.2.	LCIS	46
2.5.6.3.	Nodalnegatives Mammakarzinom	46
2.5.6.4.	Nodalpositives Mammakarzinom ohne Fernmetastasierung	47
2.5.6.5.	Metastasiertes Mammakarzinom	47
2.5.6.6.	Inflammatorisches Mammakarzinom	48

3.	Ergebnisse unserer Untersuchung	49
3.1.	Einführung	50
3.2.	Vorgehensweise	50
3.2.1.	Präoperative Markierung	50
3.2.2.	Operatives Vorgehen	50
3.2.3.	Präparatradiographie	51
3.2.4.	Histologische Untersuchung	51
3.3.	Fragestellungen unserer Untersuchung	52
3.4.	Charakterisierung des Patientenguts	53
3.4.1.	Definition des Patientenguts	53
3.4.2.	Anzahl der Patientinnen und der untersuchten Tumorexstirpationen	53
3.4.3.	Altersverteilung der Patientinnen	54
3.4.4.	Indikation zur Mammographie	54
3.4.5.	Mammographischer Befund	56
3.4.6.	Vorhergehendes Mammakarzinom	57
3.4.7.	Positive Familiengeschichte	57
3.4.8.	Menopausenstatus	57
3.4.9.	Lokalisation des verdächtigen Befundes	58
3.4.10.	Gleichzeitige Tumorexstirpation ohne Blaumarkierung bei palpablem Befund	58
3.4.11.	Fragliche Tastbarkeit des blaumarkierten Areals	59
3.5.	Ergebnisse unserer Untersuchung	60
3.5.1.	Verhältnis benigner zu malignen Veränderungen	60
3.5.2.	Veränderung des Anteils der malignen histologischen Befunde im Zeitverlauf	61
3.5.3.	Histologie der benignen Veränderungen	62
3.5.4.	Histologie der malignen Veränderungen	63
3.5.5.	Altersverteilung der benignen und malignen Veränderungen	64
3.5.6.	Einzelheiten der malignen Veränderungen	65
3.5.6.1.	Verhältnis in situ zu invasiven Karzinomen	65
3.5.6.2.	Seitenverteilung und Lokalisation der malignen Veränderungen	66
3.5.6.3.	Tumorgrößen der invasiven Karzinome	66
3.5.6.4.	Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung der invasiven Karzinome	67
3.5.6.5.	Lymphknotenbefall in Abhängigkeit von der Tumorgröße	68
3.5.6.6.	TNM-Einteilung der invasiven Karzinome	69
3.5.6.7.	Rezeptorstatus der invasiven Karzinome	69
3.5.6.8.	Grading der invasiven Karzinome	70
3.5.6.9.	In situ Karzinome	71
3.5.6.10.	Rezidive	73
3.5.7.	Korrelation der Histologie mit diversen Parametern	74
3.5.7.1.	Korrelation Histologie – Alter der Patientin	74
3.5.7.2.	Korrelation Histologie – Menopausenstatus	75
3.5.7.3.	Korrelation Histologie – Indikation zur Mammographie	76
3.5.7.4.	Korrelation Histologie – Z.n. Mammakarzinom	77
3.5.7.5.	Korrelation Histologie – positive Familienanamnese	78
3.5.7.6.	Korrelation Histologie – mammographischer Befund	79
3.5.7.7.	Korrelation Histologie – Seitenverteilung und Lokalisation	98
3.5.7.8.	Korrelation Histologie – fragliche Tastbarkeit	100
3.5.8.	Untergruppe »Mammographischer Befund: Mikrokalk« – gesonderte Betrachtung	101
3.5.8.1.	Fragestellung und Vorgehen	101

3.5.8.2.	Patientenkollektiv Untergruppe »Mammographischer Befund: Mikrokalk«	101
3.5.8.3.	Ergebnisse der gesonderten Betrachtung der Untergruppe »Mikrokalk«	102
3.5.9.	Technisch / Organisatorisches	104
3.5.9.1.	Nachresektion nach Präparatradiographie	104
3.5.9.2.	Vergleich Schnellschnitt – endgültiger histologischer Befund	105
4.	Diskussion	107
4.1.	Einführung	108
4.2.	Vergleichbare Arbeiten	108
4.2.1.	m / b-Ratio, Anteil der präinvasiven und nodalpositiven Karzinome	108
4.2.2.	Histologie der malignen Ergebnisse	111
4.2.3.	Histologie der benignen Ergebnisse	113
4.2.4.	Technisches: Anästhesie, präoperative Markierung, Präparatradiographie, Schnellschnitt, Nachresektion	114
4.2.5.	Korrelation Mammographischer Befund – Histologie	115
4.2.5.1.	Verschiedene Einteilungen der mammographischen Befunde	115
4.2.5.2.	Malignitätswahrscheinlichkeit der jeweiligen mammographischen Auffälligkeiten	119
4.2.5.2.1.	Umschriebene Verdichtungen	119
4.2.5.2.2.	Sternförmige Veränderungen	120
4.2.5.2.3.	Mikrokalk	120
4.2.5.2.4.	Asymmetrie oder Architekturstörung	120
4.2.5.3.	BIRADS	120
4.3.	Möglichkeiten, die m/b-Ratio zu erhöhen	122
4.3.1.	Feinnadelaspirationsbiopsie und Stanzbiopsie	122
4.3.2.	Mammographische Kontrolle statt diagnostischer Tumorexstirpation	123
4.3.3.	Mögliche Veränderungen der Biopsiestrategie am Beispiel unseres Patientenguts	125
4.3.3.1.	Veränderte Biopsiestrategie 1	125
4.3.3.2.	Veränderte Biopsiestrategie 2	129
5.	Zusammenfassung	133
6.	Abbildungsverzeichnis	135
7.	Tabellenverzeichnis	139
8.	Literaturverzeichnis	141
	Lebenslauf	153
	Danksagung	154

1. Einleitung

1. EINLEITUNG

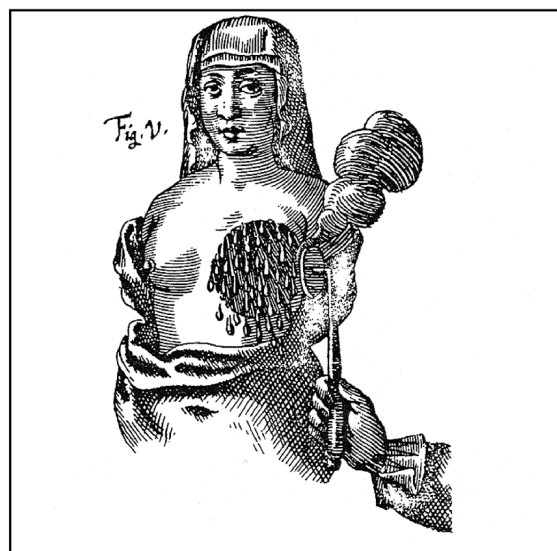


Abb. 1: Notfalloperation einer 41jährigen Äbtissin des Klosters Ursprung mit stark blutendem, exulzeriertem Mammakarzinom am 25. Juni 1641 durch den Ulmer Stadtarzt Johannes Schultes. Nach dem Absetzen der mit Haltefäden unterfahrenen linken Brust erfolgte die Blutstillung mittels Glüheisen (aus Schultes, 1666)¹⁷²

Seit den Tagen des Ulmer Stadtarztes Johannes Schultes hat sich das Antlitz der Medizin entscheidend geändert. Asepsis und Narkose haben operative Eingriffe auch in weniger verzweifelten Situationen und mit größerer Überlebenschance möglich gemacht. Messer und Glüheisen sind subtileren Instrumenten gewichen. Und bildgebende Verfahren wie die Mammographie ermöglichen die Diagnose »Mammakarzinom« bereits lange bevor es überhaupt klinisch auffällig wird. Die größten Heilungschancen beim Mammakarzinom bestehen in der Diagnose und Therapie zu einem möglichst frühen Zeitpunkt. Deshalb werden Mammographien auch bei Frauen durchgeführt, die keinerlei klinischen Hinweis auf eine mögliche Karzinomkrankung bieten, sogenannte »Screening-Mammographien«. In einer gewissen Anzahl dieser Mammographien finden sich auffällige Befunde, die früher Hinweis auf eine maligne Veränderung sein können.

Da eine verzögerte Mammakarzinom-Diagnose eine lebensbedrohende Gefahr für die betroffene Frau darstellen kann, ist die Klärung dieser mammographischen Veränderungen von großer Wichtigkeit. Mit größtmöglicher Sicherheit kann nur die histologische Untersuchung ein malignes Geschehen ausschließen oder bestätigen, eine operative Tumorexstirpation und mikroskopische Untersuchung ist also nötig.

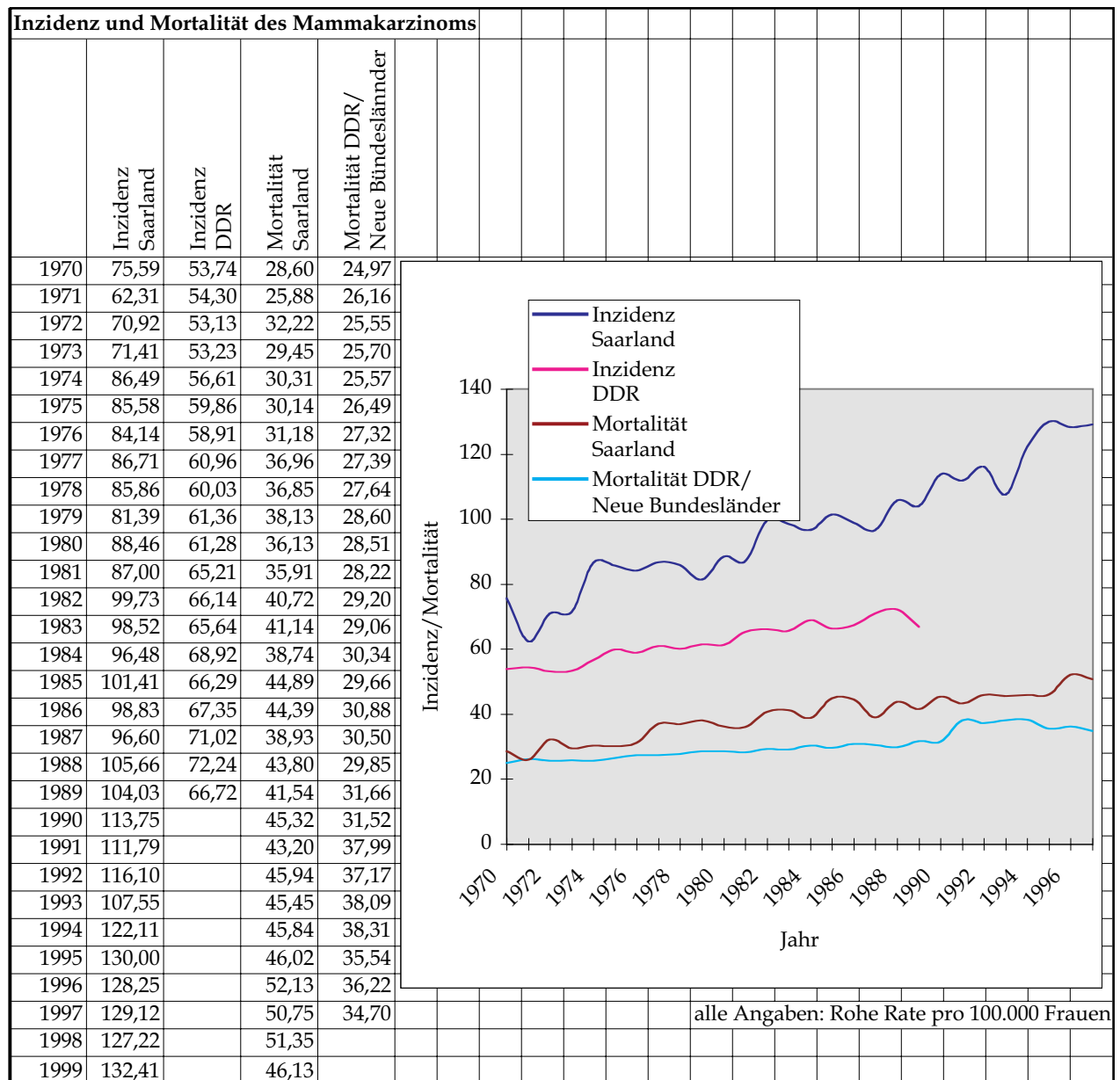
Wir haben 427 solche operativen Tumorexstirpationen von nicht palpablen mammographischen Veränderungen auf die Frage hin untersucht, in welchem Prozentsatz sich maligne Befunde dahinter verbergen. Wir vergleichen unsere Ergebnisse mit denen anderer Arbeitsgruppen und diskutieren, ob sich das Verhältnis der entdeckten malignen zu den benignen Veränderungen noch verbessern läßt.

2. Einführung in die Thematik

2. EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK

2.1. Epidemiologie des Mammakarzinoms

Der Brustkrebs ist die häufigste bösartige Neubildung der Frau. Jede vierte Frau stirbt an einer malignen Erkrankung, für ein Fünftel davon ist das Mammakarzinom verantwortlich. Bei Frauen zwischen 25 und 75 Jahren fordert es mehr Todesfälle als jede andere maligne Erkrankung. Im Alter zwischen 35 und 45 Jahren ist es sogar die häufigste einzelne Todesursache.³⁵ In Deutschland sind 1998 46.295 Frauen neu an Brustkrebs erkrankt, davon 18.877 unter 60 Jahren.¹⁵⁵ 1997 sind in Deutschland 18.378 Frauen an Brustkrebs verstorben, dies entspricht einer Mortalität von 43,7/100.000.⁴⁹ Darüber hinaus sind sowohl die Inzidenz als auch die Mortalität weiter im Steigen begriffen. Die Inzidenz ist im Saarland – repräsentativ für die alten Bundesländer – in 29 Jahren um 75%, die Mortalität in 29 Jahren um 61% gestiegen.



Tab. 1: Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms¹⁵⁴

Bei der in der Tabelle angegebenen »Rohen Rate pro 100.000 Frauen« beziehen sich die Zahlen nur auf Deutschland und sind nicht auf Europa- oder Weltstandard mit den entsprechenden unterschiedlichen Lebenserwartungen umgerechnet worden.¹⁵⁴ Für die unterschiedliche Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms in der alten DDR und der Bundesrepublik haben die Epidemiologen noch keine schlüssige Erklärung gefunden.

Der relative Anstieg der Mortalität läßt sich möglicherweise zum Teil durch eine verbesserte Behandlung anderer potentiell tödlicher Erkrankungen und deren damit verringerte Mortalität erklären.

In anderen westlichen Ländern sind die Tendenzen ähnlich,^{134, 136, 180} allerdings steigt in den USA die Mortalität seit Anfang der siebziger Jahre nur noch minimal, eine Tatsache, die viele Autoren der Früherkennung durch Screening und verbesserter Behandlungsmöglichkeit des Mammakarzinoms zuschreiben.^{25, 127, 128, 180}

International sind drei Häufigkeitszonen zu erkennen: Hohe Brustkrebsraten in den westlichen Ländern – USA, Nord- und Westeuropa –, niedrigere in Süd- und Osteuropa und Teilen von Südamerika, und sehr niedrige Raten in Asien.^{156, 171}

2.2. Risikofaktoren des Mammakarzinoms

Angesichts dieser erschreckenden Zahlen ist es naheliegend, nach Faktoren zu suchen, die einzelne Gruppen von Frauen in erhöhtem Maße für diese Krankheit disponieren, um diese dann engmaschiger zu kontrollieren und mögliche Präventionsstrategien zu entwickeln. Die intensive, jahrzehntelange Suche nach solchen Risikofaktoren war bisher nur bedingt erfolgreich. 1994 wurde das Tumorsuppressorgen BRCA1 lokalisiert, dessen hereditäre Veränderung in einem extrem hohen Prozentsatz zum Mammakarzinom disponiert: Die betroffenen Gendefekt-Trägerinnen werden bis zum Alter von 50 Jahren zu 50%, bis zum Alter von 70 Jahren zu 85%, an einem Mammakarzinom erkranken;^{46, 58, 128, 210} allerdings sind nur 0,5% der weiblichen Bevölkerung Trägerinnen dieses Gendefekts, somit sind zusammen mit den beiden anderen bekannten hereditären Prädispositionen – BRCA2 und p53 – nur 5% aller Mammakarzinomfälle erklärt.²⁰⁹

Weitere 30–50% der Fälle gehören zu anderen bekannten Risikogruppen,^{25, 127, 129} alle anderen Mammakarzinome sind bisher keinen Risikofaktoren zuzuordnen und damit keiner Prävention und keinem gezielten Screening zugänglich.

Diese anderen bekannten und anerkannten Risikofaktoren sind allesamt relativ schwach, sie erhöhen das relative Risiko der betroffenen Frauen etwa um den Faktor 2 bis 3. Der Begriff des relativen Risikos (RR) ist definiert als die Inzidenz bei Personen, die eine bestimmte Eigenschaft besitzen, geteilt durch die Inzidenz bei ansonsten vergleichbaren Personen ohne diese Eigenschaft.⁷⁸

Wichtigster Risikofaktor ist das Alter: 95% aller Mammakarzinome treten nach dem 40. Lebensjahr auf,¹³⁶ die Inzidenz verdoppelt sich mit zunehmendem Alter etwa alle zehn Jahre und nimmt erst nach der Menopause etwas langsamer zu.¹³⁴ In den westlichen Industrieländern wird bei 50jährigen Frauen bei einer von 50 ein Mammakarzinom diagnostiziert, bei 60jährigen bei einer von 23, bei 70jährigen bei einer von 13 und bei 80jährigen bei einer von 10.¹⁸⁰

Demographische Faktoren beeinflussen ebenfalls das Mammakarzinomrisiko. Zwischen verschiedenen Ländern – wie USA und Japan – unterscheidet sich die Inzidenz um einen Faktor von 4 bis 7,^{128, 134} innerhalb eines Landes können verschiedene Bevölkerungsgruppen in unterschiedlichem Ausmaß betroffen sein,¹⁵ allerdings paßt sich die Inzidenz bei Migrantinnen meist innerhalb von ein oder zwei Generationen der des Einwanderungslandes an.²¹⁴ Dieser Umstand legt die Vermutung nahe, daß Umwelteinflüsse und Lebensführung die Mammakarzinominzidenz stärker beeinflussen als genetische Faktoren.

Erkrankte Verwandte erhöhen das individuelle Risiko: bei einer Betroffenen (Mutter, prämenopausal: RR 2–3, postmenopausal RR 1,4)^{25, 32, 33, 209, 69, 78, 127, 128, 134, 180, 192, 200} weniger stark als bei zwei erkrankten Verwandten ersten Grades (RR 4–6).^{209, 78, 127, 134, 180}

Frühe Menarche (< 12 Jahre: RR 1,2 gegenüber ≥ 14 Jahren)^{25, 209, 127, 180}, späte Menopause (> 55 Jahre: RR 2 gegenüber < 45 Jahren)^{25, 209, 127, 128, 134}, Nulliparität (RR 1,3 bis 1,9)^{209, 51, 78, 127, 180}, höheres Alter bei erster Geburt (> 30 Jahre: RR 1,9–2 gegenüber < 20 Jahren)^{209, 78, 127, 128, 134, 180} sind weitere Risikofaktoren.

Eine benigne Brustkrankung in der Anamnese erhöht das individuelle Risiko (Mastopathie Grad I: RR 1–1,5, Mastopathie Grad II: RR 1,5–2, Mastopathie Grad III: RR 4–5, Fibroadenom: RR 1,6)^{5, 12, 23, 25, 28, 33, 34, 42, 40, 78, 103, 121, 128, 134, 146, 164, 168, 209}, ein behandeltes Mammakarzinom (RR 3–4)^{25, 127, 171} ebenso.

Ionisierende Strahlung ist seit langem als Kanzerogen bekannt, dies gilt auch für das Mammakarzinom: Die Atombomben in Japan (RR 3)^{78, 127}, ionisierende Strahlung in der medizinischen Diagnostik oder Therapie (RR 1,5–4,5) haben eine Risikoerhöhung gezeigt, meist in linearer Abhängigkeit von der Dosis und am stärksten bei Exposition im vulnerablen Alter von 10 bis 14 Jahren.^{78, 131, 134, 139, 140, 182}

Gesicherte Risikofaktoren, die mit der Lebensführung zusammenhängen, sind Alkoholabusus (RR 1,4–2)^{33, 70, 73, 78, 180, 213} und Übergewicht, welches allerdings nur postmenopausal zu einer Risikoerhöhung führt (RR 1,2), während es prämenopausal möglicherweise sogar einen protektiven Effekt hat.^{78, 134, 180} Strittige Faktoren sind Einflüsse durch die Nahrungszusammensetzung, durch Laktation,^{33, 78, 200} Abtreibung,²⁴ und eine Risikoerhöhung durch orale Kontrazeptiva (möglich: RR 1,5–2 bei längerer Einnahme in jungem Alter)^{33, 78, 134, 157, 164, 180, 200} und postmenopausale Hormontherapie (möglich: RR 1,3–1,5 bei höheren Dosen über 10–15 Jahre).^{31, 41, 78, 128, 134, 180, 194}

Risikofaktoren des Mammakarzinoms	
Risikofaktor	Relatives Risiko RR
BRCA1	abs. Risiko 50% bis 50 J. 85% bis 70 J.
BRCA2	unklar
p53	unklar
Alter	zunehmend
demographische Faktoren	unterschiedlich
Familienanamnese	
Mutter, prämenopausal	RR 2–3
Mutter, postmenopausal	RR 1,4
zwei Verwandte 1. Grades	RR 4–6
Frühe Menarche (<12 J.)	RR 1,2
Späte Menopause (>55 J.)	RR 2
Nulliparität	RR 1,3–1,9
Alter bei 1. Geburt > 30 J.	RR 1,9–2
benigne Brusterkrankung	
Mastopathie Grad I	RR 1–1,5
Mastopathie Grad II	RR 1,5–2
Mastopathie Grad III	RR 4–5
Fibroadenom	RR 1,6
Z.n. Mammakarzinom	RR 3–4
Ionisierende Strahlung	RR 1,5–4,5
Alkoholabusus	RR 1,4–2
Übergewicht, postmenop.	RR 1,2
Strittig:	
Nahrungszusammensetzung	RR ???
Laktation	RR ???
Abtreibung	RR ???
orale Kontrazeptiva	RR 1,5–2 ???
postmen. Hormontherapie	RR 1,3–1,5 ???

Tab. 2: Risikofaktoren des Mammakarzinoms

2.3. Pathologie der benignen und malignen Brusterkrankungen

2.3.1. Pathologie der benignen Brusterkrankungen

2.3.1.1. Mastopathie

2.3.1.1.1. Allgemeines zur Mastopathie

Als Mastopathie werden qualitativ und quantitativ von den normalen altersbezogenen Veränderungen abweichende Umbauvorgänge der Brustdrüse bezeichnet. Diese sind gekennzeichnet durch Proliferation des duktales und lobulären Epithels, Fibrosierung des Zwischengewebes und Zystenbildung.¹⁶⁰ Die Morphologie der Mastopathie ist komplex mit fließenden Übergängen von Normvarianten zu pathomorphologischen Befunden ohne und mit Krankheitswert.¹² Ursächlich dürften wohl eine persistierende Überstimulation durch Östrogen und/oder eine übertriebene Proliferationsantwort durch hypersensitives Brustepithel eine Rolle spielen.¹²⁶

Klinisch macht sich die Mastopathie mitunter durch palpable Knoten bemerkbar, die empfindlich bis schmerzhaft sein können und deren Größe sich zyklusabhängig verändern kann. Die mastopathischen Veränderungen nehmen bis zur Menopause zu, haben einen prämenopausalen Gipfel und gehen postmenopausal zurück.¹⁸⁰

Bei fast jeder zweiten prä- bis perimenopausalen Frau machen sich die mastopathischen Veränderungen klinisch durch knotig tastbares Brustgewebe bemerkbar,^{103, 126, 160} bei jeder zehnten Frau sind diese Veränderungen mit zyklusabhängiger Schmerzhaftigkeit der Brust assoziiert.¹⁸⁰ Histologisch sind sogar bei bis zu 90% der Frauen in den entsprechenden Altersstufen mastopathische Veränderungen nachweisbar, eine Tatsache, die einige amerikanische Autoren zu der Forderung veranlaßte, den Begriff »fibrocystic disease« abzuschaffen und durch den Ausdruck »fibrocystic change« zu ersetzen^{34, 103, 126} – eine Veränderung bei nahezu allen Frauen also nicht per se als Krankheit zu werten.

Histologisch zeigt sich die Mastopathie in einer Vielzahl von Veränderungen, die vereinzelt oder in Kombination vorliegen können: flüssigkeitsgefüllte Zysten, die oft durch apokrines Epithel ausgekleidet sind (apokrine Metaplasie), duktale Ektasien, Fibrose des Bindegewebes, extraduktale Hyperplasie (Adenose) und intraduktale Proliferation (Epitheliose).^{12, 160}

Erst in den Achtziger Jahren setzte sich international eine Differenzierung der mastopathischen Veränderungen durch. Seitdem werden die nichtproliferative fibrozystische Mastopathie, die proliferierende Mastopathie ohne Zellatypien sowie die proliferierende Mastopathie mit Zellatypien unterschieden,^{28, 159} drei Gruppen, die Prechtel im deutschen Sprachraum mit den Bezeichnungen Mastopathie Grad I bis III versah. Besondere Wichtigkeit wurde dem vermuteten Risiko der Weiterentwicklung zum Mammakarzinom beigemessen. In einer Reihe von Untersuchungen konnte schließlich das Relative Risiko (RR) der Mastopathie Grad I mit RR 1–1,5, der Mastopathie Grad II mit RR 1,5–2 sowie der Mastopathie Grad III mit RR 4–5 bestimmt werden.^{23, 40, 42, 146}

Die sklerosierende Adenose, die duktale Ektasie (Plasmazellmastitis), die radiäre Narbe, das Papillom und die Papillomatose sind oft mit mastopathischen Veränderungen assoziiert, sollen aber getrennt beschrieben werden.

2.3.1.1.2. Fibrozystische Mastopathie (Mastopathie Grad I)

Bei etwa 70 bis 75% der mastopathischen Veränderungen handelt es sich histologisch um eine einfache fibrozystische Mastopathie. Dabei finden sich einzelne oder mehrere ektatische Gangregionen bis hin zu großen Retentionszysten, möglicherweise begleitet von einer konsekutiven Entzündungsreaktion und Vernarbung.¹² Die Zysten sind von einem normalerweise zweireihigen Epithel ausgekleidet, das oft eine apokrine Metaplasie aufweist. Aber auch eine milde Epithelhyperplasie des gewöhnlichen Typs mit einer Tiefe von drei bis vier Epithelzellschichten wird noch der nicht proliferierenden Mastopathie zugerechnet, ebenso wie die extraduktale Hyperplasie, deren morphologisches Korrelat die Adenose ist.^{4, 12, 168} Teile des Epithels können Mikrokalzifikationen aufweisen. Das Bindegewebe ist oft fibrosiert.¹⁶⁰

2.3.1.1.3. Proliferierende Mastopathie ohne Zellatypien (Mastopathie Grad II)

20 bis 25% der mastopathischen Veränderungen bestehen aus einer Hyperplasie ohne Zellatypien. Die Zellproliferationen sind intraduktal, bestehen aus mehr als vier Schichten von Epithelzellen, weisen aber keine Atypien auf. Die Epithelien haben eine Tendenz, die Milchgänge auszudehnen und zu überbrücken oder ganz auszufüllen. Vereinzelt können intraduktale Papillome oder disseminierte Papillomatosen festgestellt werden. Begleitend findet sich oft eine sklerosierende Adenose, eine radiäre Narbe oder eine lobuläre Hyperplasie.^{4, 12, 159, 160, 168, 180}

2.3.1.1.4. Proliferierende Mastopathie mit Zellatypien (Mastopathie Grad III)

In etwa 5% schließlich ist eine atypische Hyperplasie nachzuweisen. Die atypische duktale (ADH) ist von der atypischen lobulären Epithelhyperplasie (ALH) abzugrenzen. Die Übergänge zum Duktalen respektive Lobulären Karzinoma in situ sind fließend. Bei der ADH finden sich einige, aber nicht alle histologischen und zytologischen Eigenschaften des Non-Komodo-DCIS, bei der ALH einige, aber nicht alle Eigenschaften des LCIS. Im Prinzip unterscheiden sich die Mastopathie Grad III und die in situ Karzinome also nur quantitativ, nicht qualitativ.^{4, 34, 159, 160, 168} Die ALH hat ein etwas geringeres (RR 4) Entartungsrisiko als die ADH (RR 5).¹⁴⁶

Nach wie vor umstritten ist die Frage der morphologischen Entwicklung zum Karzinom. Nahelegend wäre die Annahme, daß Mastopathie Grad II und Grad III Zwischenstufen auf dem histogenetischen Weg vom Normalbefund zum Karzinoma in situ darstellen. Die proliferierende Hyperplasie, ob ohne oder mit Atypien, wäre also eine fakultative Präkanzerose. Azzopardi widerspricht mit seiner Theorie, daß sich bei der Entstehung einer Hyperplasie sehr früh die Wege zwischen benigner Entwicklung – Adenose, Epitheliose – und maligner Entwicklung – Karzinoma in situ – trennen. Danach wäre zumindest die proliferierende Mastopathie ohne Atypien keine Präkanzerose, sondern lediglich ein Hinweis für eine gewisse Instabilität des Brustgewebes.^{5, 211}

2.3.1.1.5. Mastopathie-assoziierte Veränderungen

2.3.1.1.5.1. Sklerosierende Adenose

Mastopathische Veränderungen sind oft von einer sklerosierenden Adenose begleitet.¹⁵⁹ Dabei handelt es sich um eine Proliferation von Drüsenstrukturen und Verdichtung von Stroma um einzelne Läppchen herum.^{168, 180} Das normale zweischichtige Epithel bleibt aber erhalten. Während diese Läsionen anfangs noch recht zellreich sind, werden sie später zunehmend sklerotisch, bis schließlich sogar Mikrokalzifikationen auftreten können.¹⁵⁹

2.3.1.1.5.2. Duktale Ektasie, Plasmazellmastitis

Bei der dukталen Ektasie oder Plasmazellmastitis sind mittelgroße bis große subareolär gelegene Milchgänge ausgeweitet, mit eosinophilem Sekret angefüllt und von eher abgeflachtem Epithel begrenzt. In den Milchgängen finden sich Mikrokalzifikationen. Im umgebenden Stroma zeigt sich eine chronische Entzündungsreaktion mit Ausbildung einer dichten Fibrose. Im Stroma oder in den Milchgängen sind Schaumzellen nachweisbar. Die Plasmazellmastitis kann sich klinisch bemerkbar machen durch Mamillensekretion, einen tastbaren Knoten oder eine Kontraktion des fibrösen Gewebes, die bis zur Mamilleninversion führen kann. Unklar ist, ob es zuerst zu einer spontanen Blockade eines Milchganges kommt, die dann sekundär durch Extravasation des gestauten Sekrets zur periduktalen chronischen Entzündung führt, oder ob vielmehr die Entzündung das primäre Geschehen ist.^{159, 160, 168, 180}

2.3.1.1.5.3. Radiäre Narbe

Die Radiäre Narbe kann Bestandteil der Mastopathie Grad II sein. Sie ist charakterisiert durch einen zentralen fibroelastischen Kern, von dem aus Milchgänge »pseudoinfiltrativ« in das periphere Stroma ausstrahlen. Die Milchgänge weisen verschiedene Grade von intraduktaler Hyperplasie auf. Die Radiäre Narbe ist oft von sklerosierender Adenose und apokriner Metaplasie begleitet. Ihre Ursache ist ungeklärt. Ebenso ist das präkanzeröse Potential umstritten. Im englischsprachigen Schrifttum wird die Radiäre Narbe ab einem Durchmesser von einem Zentimeter als »complex sclerosing lesion« bezeichnet.^{5, 159, 168, 180, 211}

2.3.1.1.5.4. Milchgangspapillom und Papillomatose

Das Milchgangspapillom liegt intraduktal, hat ein baumartig oder zottig gestaltetes fibrovaskuläres Stroma, das von einem zweireihigen, manchmal hyperplastischen Epithel überzogen wird. Entsprechend wird es oft in Verbindung mit der Mastopathie Grad II vorgefunden. Das solitäre Papillom liegt meist subareolär in einem größeren Milchgang und wird daher oft durch blutige Mamillensekretion klinisch auffällig. Ein Papillom kann sich auch intrazystisch entwickeln. Liegen multiple Papillome vor, spricht man von einer Papillomatose. In diesem Fall sind meist kleinere, mehr peripher gelegene Milchgänge betroffen. Deutlich stärker als ein einzelnes Papillom ist die Papillomatose assoziiert mit einer floriden Epithelproliferation, tendiert sie mehr zur Zellatypie und findet sich öfter ein begleitendes papilläres oder kribriiformes DCIS. Bei der Papillomatose ist das Relative Risiko der Karzinomentwicklung also erhöht.^{4, 159, 160, 168}

2.3.1.2. Weitere benigne Brusterkrankungen

2.3.1.2.1. Fibroadenom

Das Fibroadenom ist die dritthäufigste Erkrankung der Mamma. Klinisch ein solitärer, glatter, gut verschieblicher Knoten, meist zwischen ein und drei Zentimetern im Durchmesser, zeigt es sich makroskopisch grauweiß und gut abgegrenzt. Histologisch handelt es sich um einen von den Drüsenläppchen ausgehenden benignen Tumor. Dieser besteht aus zellarmem Stroma und eingeschlossenen spaltförmigen Lumina, die von flachem zweireihigem Epithel ausgekleidet werden. Das Wachstumsmuster ist peri- oder intrakanalikulär. Das Stroma ist bei einer jungen Frau myxoid und wird im Lauf der Zeit eher fibrös oder hyalinisiert, seltener sogar verkalkt oder ossifiziert. Das Fibroadenom betrifft vor allem junge Frauen zwischen 20 und 40 Jahren, der Gipfel liegt zwischen 20 und 24 Jahren. Eine Sonderform ist das juvenile Fibroadenom bei jüngeren Frauen zwischen 12 und 19 Jahren. Abzugrenzen ist der phylloide Tumor, der in einem geringen Prozentsatz maligne entarten kann.^{4, 159, 160, 180}

2.3.1.2.2. Traumatische Fettgewebsnekrose

Klinisch als umschriebener, manchmal schmerzhafter Knoten auffällig, beginnt die traumatische Fettgewebsnekrose als infarktähnliche Nekrose von Fettgewebe. Durch die Freisetzung von Fettsäuren kommt es zur akuten Entzündungsreaktion. Es entwickelt sich eine Ölzyste, die aus freiem Fett besteht, das von Schaumzellen und Fremdkörperriesenzellen umgeben ist. Diese wird im Lauf der Zeit durch eine Fibrose oder sogar fokale Kalzifikation ersetzt, möglicherweise umgeben von einer reaktiven epithelialen Hyperplasie. Wahrscheinlich ist ein Trauma die Ursache dieser Veränderung.^{4, 160, 168, 180}

2.3.1.2.3. Hamartom

Hamartome sind durch eine bindegewebige Pseudokapsel gut begrenzte Neubildungen verschiedener Gewebe. In der Mamma weisen sie histologisch ein Mischbild aus Lobuli und fibrösem Zwischengewebe auf. Hamartome der Mamma sind selten, zeigen keine Altersbevorzugung und sind stets gutartig.¹⁶⁰

2.3.2. Pathologie des Mammakarzinoms

2.3.2.1. In situ Karzinome

In situ Karzinome der Mamma sind gekennzeichnet durch eine Proliferation maligne erscheinender Zellen innerhalb der Milchgänge oder Lappchen ohne lichtmikroskopische Zeichen eines Durchbruchs der Basalmembran mit Invasion des umgebenden Stromas.^{79, 169} Diese histologische Definition ist allerdings das einzige gemeinsame Merkmal der beiden Vertreter, dem Duktalen (DCIS) und dem Lobulären Karzinoma in situ (LCIS). Während das DCIS als potentieller Vorläufer eines invasiven Karzinoms gilt und entsprechend behandelt werden muß, wird das LCIS lediglich als Marker für ein erhöhtes Risiko der betroffenen Frau eingeschätzt mit der Konsequenz der lebenslangen Beobachtung.

2.3.2.1.1. Duktales Karzinoma in situ (DCIS)

Das duktales Karzinoma in situ machte vor Verbreitung des mammographischen Screenings nur etwa 1 bis 5% der Mammakarzinom-Fälle aus, klinische Zeichen waren meist ein palpabler Knoten, pathologische Mamillensekretion oder ein Morbus Paget. Da das DCIS in relativ hohem Ausmaß Mikroverkalkungen produziert, ist es einer mammographischen Entdeckung recht gut zugänglich, so daß mittlerweile deutlich mehr – etwa 10 bis 20% der neu diagnostizierten Fälle von Mammakarzinom – und in verstärktem Maße subklinische DCIS entdeckt werden.^{10, 11, 79, 119, 167, 169, 201}

Die Mastektomie als Therapie der Wahl wurde erst mit zunehmender Verbreitung der brusterhaltenden Therapie des invasiven Mammakarzinoms in Frage gestellt, was verstärkte Forschung und auch Kontroversen über die biologische Wertigkeit, klinische Bedeutung und Therapie des DCIS zur Folge hatte und weiterhin hat.

Eine Konsequenz der verstärkten Beschäftigung mit dem DCIS war die Feststellung der Heterogenität dieser Erkrankung. Es werden mindestens fünf verschiedene histologische Wachstums-muster unterschieden, die Bedeutung dieser Unterscheidungen für die Therapie ist allerdings noch strittig.

In 30 bis 50% der gesamten DCIS-Fälle handelt es sich um die sogenannte Komedo-Form, deren auffälligstes Merkmal die Häufigkeit von Komedo-Nekrosen ist: Zellen in den Milchgängen, deren Vermehrung nicht von einer entsprechenden nutritiven Versorgung begleitet wurde und zu hypoxischen Zelluntergängen führte; der entstehende Detritus formt sich oft zu histologisch wie mammographisch sichtbaren verkalkten Nekrosen. Die Zellen der Komedo-Form sind pleomorph und haben große, bizarr geformte, hyperchromatische Kerne. Des weiteren werden dieser Form des DCIS – verglichen mit den anderen Formen – geringere Differenzierung, also hohes Grading, häufigere Mitosen, eine hohe Proliferationsrate, erhöhter DNA-Gehalt, eine verstärkte Expression des c-erb-B2 (Her 2/neu)-Onkoproteins, geringe Rezeptorpositivität, verstärkte Neigung zu okkulten Mikroinvasion, eine erhöhte Neigung zu Rezidiven nach brusterhaltender Therapie, insgesamt also eine erhöhte Aggressivität mit schnellerer Ausbildung von invasiven Karzinomformen zugeschrieben.^{4, 10, 11, 14, 67, 79, 119, 125, 149, 159, 160, 167, 169, 190, 201}

Davon unterschieden werden die anderen DCIS-Formen, das mikropapilläre, das papilläre, das cribriforme und das solide DCIS, die sich untereinander vor allem im histologischen Wachstums-muster unterscheiden, deren Hauptmerkmal aber die insgesamt geringere Aggressivität im Vergleich zur Komedo-Form ist. Aus diesem Grunde werden diese Formen von manchen Autoren unter dem Begriff Non-Komedo-Formen zusammengefaßt.

Das mikropapilläre DCIS wächst keulenförmig senkrecht von der Basalmembran aus in die Milchgänge, wobei die entstehenden Mikropapillen im Gegensatz zur papillären Wachstumsform kein fibrovaskuläres Stroma enthalten. Eine Sonderform des papillären DCIS ist das intrazystische papilläre Karzinom, das ebenfalls in situ innerhalb einer ausgeweiteten Zyste wächst. Das cribriforme DCIS besteht aus gefensterten, siebartigen Zellproliferationen innerhalb der Milchgänge, die dabei vereinzelt bestehenden bleibenden Lumina sind schließlich beim soliden DCIS vollständig ausgefüllt. Insgesamt sind die Zellen bei allen Non-Komodo-Formen im Vergleich zum Komodo-DCIS eher kleiner, isomorpher und alle oben genannten Eigenschaften des Komodo-DCIS, die auf malignes Potential hindeuten – wie Grading, Zahl der Mitosen, Proliferationsrate, Nekrosen, okkulte Mikroinvasion, Rezidivfreudigkeit –, sind deutlich geringer ausgeprägt. Die Non-Komodo-Formen treten mitunter in Kombination auf. Sie sind insgesamt deutlich öfter klinisch inapparent und werden bei Gewebeuntersuchungen aufgrund anderer Indikationen zufällig entdeckt.^{10, 66, 67, 149, 159, 169} Frykberg postuliert eine Fortentwicklung des DCIS in der Reihenfolge papilläre, cribriforme, solide zu Komodo-Form.^{66, 67}

Da sich erst seit relativ kurzer Zeit die Erkenntnis durchsetzt, daß die DCIS-Formen wichtige Unterschiede aufweisen, die sich auch therapeutisch niederschlagen sollten, beziehen sich wichtige Aussagen über Ausdehnung, Multizentrität, Bilateralität, okkulte Invasion, axilläre Metastasierung, Entwicklungswahrscheinlichkeit zum invasiven Karzinom und Rezidivfreudigkeit nach brusterhaltender Therapie leider noch auf die Erkrankung DCIS in ihrer Gesamtheit: Das DCIS soll in über 50% einen Durchmesser von mehr als 5 cm und in 15% von weniger als 2 cm haben. Multizentrität wurde bisher in bis zu 30% beschrieben, in einer neueren Untersuchung von Holland aber nur mit 10% angegeben, die Angaben über Bilateralität bewegen sich zwischen 10 und 15%, eine okkulte Invasion wird in bis zu 20% der Fälle gefunden, eine axilläre Metastasierung in 0 bis 2%. Nach einer brusterhaltenden Therapie rezidiert das DCIS in bis zu 10% der Fälle, und zwar fast immer im selben Quadranten. Die Hälfte der Rezidive ist zum Zeitpunkt der Diagnose bereits invasiv.^{11, 67, 116} Das DCIS entwickelt sich, wenn es unbehandelt bleibt, wohl in 30 bis höchstens 50% der Fälle weiter zu einem invasiven Mammakarzinom, und zwar meist in einem Zeitraum von bis zu 10 Jahren nach der Diagnose. Auch Autopsieuntersuchungen, die ein DCIS bei Frauen mittleren Alters sogar in 10 bis 25% finden, deuten darauf hin, daß diese Erkrankung sich bei weitem nicht in jeden Fall zwingend zu einem klinisch relevanten invasiven Brustkrebs entwickelt.^{10, 11, 14, 66, 67, 79, 101, 115, 116, 119, 160, 167, 190, 201}

Aus dieser Heterogenität ergibt sich die Forderung sowohl nach weiterer intensiver Forschung wie auch nach einem Eingehen des gegenwärtigen Wissens in die Therapie. Den bisher brauchbarsten Vorschlag in diese Richtung dürfte Silverstein in seiner 1995 vorgestellten Van Nuys DCIS Klassifikation¹⁹¹ gemacht haben, welche das DCIS anhand der Parameter nukleäres Grading und Vorhandensein von Nekrosen in 3 Gruppen, zwei Komodo- und eine Non Komodo-Gruppe einteilt. Nach seinen Zahlen unterscheidet sich die rezidivfreie Zeit nach brusterhaltendem Vorgehen zwischen den drei Gruppen signifikant – nach 8 Jahren betrug das Disease Free Survival (DFS) in Gruppe 1 (gut differenziert, keine Nekrosen) 93%, in Gruppe 2 (gut differenziert, Nekrosen vorhanden) 84% und in Gruppe 3 (schlecht differenziert) nur noch 61%.

2.3.2.1.2. Lobuläres Karzinoma in situ (LCIS)

Das Lobuläre Karzinoma in situ (LCIS) allein wird in 0,5 bis 6% der Fälle von Brustkrebs diagnostiziert, allerdings macht es bei den in-situ-Karzinomen je nach untersuchtem Kollektiv zwischen 10 und 50% der Diagnosen aus.^{10, 65, 79, 109, 119, 169, 180} Es ist klinisch immer inapparent und makroskopisch am Gewebe nicht festzustellen. Auch mammographisch hat es kein typisches Erscheinungsbild, manchmal finden sich in der Nachbarschaft Kalzifikationen, die aber meist von anderen benignen oder malignen Veränderungen verursacht werden. Fast immer handelt es sich also beim LCIS um einen histologischen Zufallsbefund in einer Biopsie, die aus einem anderen Grund vorgenommen wurde.^{65, 79, 119, 160, 169, 199}

Das Durchschnittsalter der betroffenen Frauen ist etwas jünger als beim DCIS, der Altersgipfel liegt zwischen 44 und 53 Jahren, zwei Drittel der Frauen sind prämenopausal.^{65, 79, 109, 119, 201} Histologisch handelt es sich um von den Drüsenläppchen ausgehende solide Zellproliferationen,

die die Läppchen verzerren und so sehr ausweiten, daß keine Lumina mehr sichtbar sind. Die eigentliche Architektur bleibt aber erhalten und die Basalmembran wird an keiner Stelle durchbrochen.^{159, 160} Die proliferierenden Zellen sind klein, isomorph, haben runde bis ovale, granuläre oder hyperchromatische Kerne und unauffällige Nucleoli; die Kern-Zytoplasma-Relation ist zugunsten des Kerns verschoben.

Besondere Merkmale des LCIS sind seine häufige Multizentrität und Bilateralität. Multizentrität wird in 60 bis 90% beschrieben, Bilateralität in 25 bis über 60%. In 4 bis 6% der Fälle findet sich bei sorgfältiger histologischer Aufarbeitung ein gleichzeitiges invasives Karzinom.^{4, 10, 14, 65, 109, 119} Axillärer Lymphknotenbefall wird vereinzelt beschrieben,^{65, 66} dürfte aber wohl auf ein übersehenes invasives Karzinom zurückgehen.

Das LCIS wird als Marker für ein erhöhtes Risiko der betroffenen Frau, an einem Mammakarzinom zu erkranken, eingeschätzt, nicht als direkter Vorläufer. Dafür sprechen zwei Tatsachen. Zum einen befällt das nachfolgende Mammakarzinom fast zum gleichen Prozentsatz die kontralaterale Brust, zum anderen entwickelt sich zwar häufiger als sonst ein invasiv lobuläres Karzinom (über 25% statt 10–15%), aber in mindestens 60 Prozent der Fälle entsteht ein invasiv duktales Karzinom.^{10, 65, 109, 169}

Die betroffene Frau hat ein Relatives Risiko von 7 bis 12, später an einem invasiven Mammakarzinom zu erkranken, bei Kombination mit einer familiären Belastung steigt es auf 13,8. Das Risiko beträgt etwa 1% pro Jahr, also 10% in 10 Jahren, 20% in 20 Jahren, steigt aber möglicherweise im Lauf der Zeit, manche Autoren geben bei genügend langer Beobachtung eine Erkrankungshäufigkeit bis zu 37% an.^{4, 10, 14, 65, 79, 109, 119, 160, 180} Leider gibt es bisher keine histologischen oder sonstigen Parameter, die die Wahrscheinlichkeit der Entstehung eines invasiven Karzinoms aus einem konkreten LCIS vorhersagen könnten.

2.3.2.2. Invasive Karzinome

2.3.2.2.1. Invasives duktales Karzinom

Das häufigste Mammakarzinom ist das invasiv duktales Karzinom. Es macht 65 bis 80% der invasiven Formen aus.^{4, 10, 79, 119, 159, 160, 180} Im Prinzip ist die Diagnose »invasiv duktales Karzinom« eine Ausschußdiagnose, da sie schlicht besagt, daß das untersuchte invasive Karzinom keiner der selteneren Formen mit spezieller Wachstumsform zugeordnet werden kann. Dieser Tatsache trägt der englische Ausdruck NOS – not otherwise specified – Rechnung.^{79, 119, 159, 180} Wird das NOS nicht schon subklinisch durch bildgebende Verfahren entdeckt, präsentiert es sich meist als fester, harter, nicht verschieblicher Knoten. Begleitend oder auch ausschließlich können die typischen klinischen Bilder gefunden werden: Asymmetrie, Hauteinziehung, Mamilleneinziehung, pathologische Mamillensekretion, Peau d'Orange, Morbus Paget, Ulzeration. Bei der Resektion findet man meist einen derben, polyzyklischen, grauweißen Knoten, der mitunter durch radiäre Ausläufer, sogenannte »Krebsfüßchen« schlecht vom umgebenden Gewebe abzugrenzen ist.¹⁶⁰ Histologie und Zytologie sind sehr heterogen. Die Wachstumsform kann Drüsen nachbilden, tubulär sein oder solide Zellnester aufweisen. Der Tumor ist mehr oder weniger zellreich, die Stromareaktion ist eher fibrös, zentral finden sich eventuell Nekrosen und eine zentrale Sklerosierung.¹² Meist handelt es sich um eine Kombination verschiedener Wachstumsmuster mit einer prädominierenden Komponente.¹⁸⁰ Die Heterogenität zeigt sich auch im Zellbild: kleine, mittelgroße oder große Zellen, wenige oder viele Mitosen, geringe, mittlere oder hohe Kernatypie.^{4, 180}

Deshalb ist die Angabe des nukleären Gradings von großer Wichtigkeit, dessen prognostische Aussagekraft nachgewiesen ist.

Darüberhinaus ist die Untersuchung der möglicherweise vorhandenen intraduktalen Komponente wichtig. Bei zwei Drittel der NOS läßt sich intraduktales Wachstum in der Peripherie feststellen. Deshalb unterscheidet man ein NOS mit kleiner marginaler intraduktaler Komponente (< 25%), ein NOS mit extensiver intraduktaler Komponente (25 bis 80%) und ein NOS mit prädominierender intraduktaler Komponente (> 80%).¹⁰ Die Prognose ist umso besser, je höher die intraduktale Komponente ist,¹⁶⁰ allerdings ist bei einer intraduktalen Komponente über 25% die Rezidivrate nach brusterhaltender Therapie erhöht.

2.3.2.2.2. Invasives lobuläres Karzinom

Zwischen 8 und 15% der invasiven Karzinome sind invasiv lobulär.^{4, 12, 79, 160, 180, 199} Der Altersdurchschnitt liegt bei 54 Jahren.¹⁶⁰ Das invasiv lobuläre Karzinom macht sich klinisch als palpabler Knoten oder diffuse, schlecht begrenzte Verdickung bemerkbar.^{79, 180} Es ist häufiger als die anderen Formen multizentrisch und bilateral^{4, 79, 160} und wird in etwa 80% von einem LCIS begleitet.^{12, 160, 180} Die Zellen sind relativ klein, monomorph und nicht bizarr geformt. Es wächst typischerweise in einer Zellreihe in dichtem Stroma (»Indian file pattern«) oder in Form von Ringen um erhaltene Milchgänge, Läppchen oder Gefäße (»targetoid pattern«). Der Zellzusammenhalt ist gering, so daß typische »skip lesions« – abwechselnd Tumordinfiltrat und intaktes Gewebe – beobachtet werden. Varianten zeigen ein mehr solides oder alveoläres Wachstumsmuster.^{4, 12, 79, 159, 160, 180, 199} Die Prognose entspricht dem invasiv duktalem Karzinom.^{79, 119}

2.3.2.2.3. Muzinöses Karzinom

Das muzinöse Karzinom befällt bei einer Häufigkeit von 2 bis 3% der invasiven Karzinome vor allem ältere Frauen über 60 Jahre.^{4, 79, 160, 180, 199} Klinisch auffällig als weiche Verdickung,^{4, 180} präsentiert es sich makroskopisch als gut abgegrenzter Tumor mit gallertiger Schnittfläche.¹⁶⁰ Es metastasiert selten in die Achsellymphknoten oder systemisch.^{4, 151} Die Histologie zeigt Inseln von kleinen, uniformen Zellen inmitten extrazellulären Schleims.^{159, 180} Macht dieses Bild mehr als 90% des Karzinoms aus, spricht man vom typischen muzinösen Karzinom; dies hat eine sehr gute Prognose mit einer 10-Jahres-Überlebensrate zwischen 85 und 90%. Diese verschlechtert sich auf 70 bis 80% 10J-ÜLR bei nur 75–90% typisch muzinöser Histologie.¹⁸⁰ Besteht das Karzinom zu weniger als 75% aus der muzinösen Form, spricht man von einem invasiv duktalem Karzinom mit fokalem muzinösen Anteil mit der entsprechend schlechteren Prognose des NOS.¹¹⁹

2.3.2.2.4. Medulläres Karzinom

Vom medullären Karzinom – Häufigkeit 5 bis 9% – sind eher jüngere Frauen betroffen.^{4, 79, 160, 180, 199} Klinisch meist ein palpabler Knoten, findet sich makroskopisch ein gut umschriebener Tumor.^{79, 180} Große, bizarre, pleomorphe Zellen wachsen in synzytialen Verbänden. Es finden sich häufige Mitosen, die Kerne sind gering differenziert. Das nicht sehr ausgeprägte Stroma ist von Lymphozyten und Plasmazellen infiltriert.^{4, 12, 79, 119, 159, 160, 180} Auch hier wird zwischen einer typischen Form – mehr als 90% des Tumors entsprechen dem beschriebenen Bild – mit einer guten Prognose von über 80% 10J-ÜLR und einem atypischen medullären Karzinom unterschieden, dessen Prognose der des NOS entspricht.^{79, 119, 160, 180}

2.3.2.2.5. Invasives papilläres Karzinom

Das seltene – 2% der invasiven Karzinome – invasive papilläre Karzinom wird häufig durch blutige Mamillensekretion klinisch auffällig.¹⁹⁹ Es hat eine weiche, bröckelige Konsistenz und besteht aus bindegewebigen Papillen in den zentralen und submamillären Milchgängen, die von einem breiten, atypischen Epithel überzogen werden. Die Prognose ist relativ gut (5J-ÜLR 65%).¹⁶⁰

2.3.2.2.6. Tubuläres Karzinom

Auch das tubuläre Karzinom ist nur für höchstens 2% der Fälle verantwortlich.^{119, 199} Es wird aufgrund eines palpablen Knotens oder mammographischer Auffälligkeit bemerkt.¹⁸⁰ Es ist meist klein – zwischen 0,2 und 2 cm – und metastasiert sehr selten.^{4, 151, 160} In der typischen Form finden sich in über 90% der Schnittfläche tubuläre Proliferationen aus kubischem, einreihigem Epithel in dichtem fibrösen oder fibroelastischen Stroma. Die Zellen sind klein, uniform, hoch differenziert und haben einen niedrigen Proliferationsgrad. In 65% ist das tubuläre Karzinom mit einem cribriformen oder papillären DCIS kombiniert.^{4, 151, 159, 160, 180} Die Prognose der typischen Form ist sehr gut (5J-ÜLR

90–100%). Auch beim gemischten tubulären Karzinom, bei dem 75 bis 90% der Schnittfläche dem typischen Bild entsprechen, ist sie noch gut (5J-ÜLR 90%).^{160, 180}

2.3.2.2.7. Seltene invasive Karzinome

In etwa 2% aller invasiven Mammakarzinome¹⁹⁹ werden folgende seltenen Formen diagnostiziert: Adenoid-zystisches Karzinom, apokrines Karzinom, Karzinom mit Metaplasie, Karzinom mit osteoklastenartigen Riesenzellen, zystisch-hypersekretorisches Karzinom mit Invasion, Karzinom mit endokriner Differenzierung, glykogenreiches Karzinom, lipidreiches Karzinom oder invasiv kribriiformes Karzinom.¹¹⁹

2.3.2.2.8. Morbus Paget der Mamille

Die intraepidermale Manifestation eines duktales oder intraduktales Karzinoms wird Morbus Paget genannt.¹¹⁹ Klinisch handelt es sich um ein gerötetes, nässendes Ekzem der Mamille und manchmal auch der Areola. Es ist Ausdruck davon, daß ein intraduktales Karzinom in den Milchgängen unterhalb der Mamille sich bis zu dieser ausgebreitet hat. Die Karzinomzellen – aufgrund ihres typischen Aussehens werden sie Paget-Zellen genannt – sind relativ groß und haben ein auffallend helles Zytoplasma, sie liegen vereinzelt oder in Gruppen in der Epidermis. Dadurch, daß sie sich unter die normalen Plattenepithelzellen gemischt oder sie ganz ersetzt haben, ist die Haut verstärkt für Flüssigkeit permeabel und leichter irritierbar. So kommt es zu dem typischen klinischen Erscheinungsbild des Ekzems. Der M. Paget begleitet 7% der Milchgängskarzinome, kommt in den seltensten Fällen alleine vor, und ist in 40% epidermaler Ausdruck eines DCIS und in 60% eines invasiv duktales Karzinoms. Seine Prognose wird von der begleitenden Karzinomform bestimmt.^{4, 119, 159, 160}

2.3.2.2.9. Inflammatorisches Karzinom

Beim inflammatorischen Mammakarzinom handelt es sich um eine klinische, keine histologische Diagnose. Es macht 1% aller Fälle aus. Klinisch zeigt es typische Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung und Schmerz der betroffenen Brust, meist ist kein eigentlicher Tumor tastbar. Histologisch findet sich meistens ein gering differenziertes invasiv duktales Karzinom mit ausgeprägter Lymph- und Hämangiosis carcinomatosa. Die Prognose ist schlecht.^{12, 119, 160}

2.3.2.3. Eigenschaften und Prognosefaktoren der invasiven Mammakarzinome

Prognosefaktoren sind in doppelter Hinsicht notwendig. Zum einen möchten viele Patientinnen so genau wie möglich die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs oder des Todes an Brustkrebs wissen, weil dieses Wissen Einfluß auf wichtige Entscheidungen wie Kinderwunsch oder weitere berufliche Planung hat. Zum anderen sind Prognosefaktoren für die Therapieentscheidung von größter Bedeutung: Welche Patientinnen profitieren von adjuvanter Therapie und welche werden ohne Benefit den Nebenwirkungen ausgesetzt? Die klassischen Prognosefaktoren Tumorgroße, Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung, Grading und Hormonrezeptorstatus sind unbefriedigend in ihrem Informationsgehalt, um einzelne Gruppen von Mammakarzinomen scharf zu unterteilen und verschiedenen Therapieregimes zuzuführen. Deshalb ist die Suche nach weiteren Prognosefaktoren in vollem Gange, die Aussagen über die lokale Invasionsfähigkeit, die Fähigkeit zur Streuung sowie zum Angehen von Metastasen in anderen Organen machen können.

2.3.2.3.1. TNM-Klassifikation

Die Stadieneinteilung des Mammakarzinoms erfolgt nach der TNM-Klassifikation, die Tumorgroße, Lymphknotenstatus und Metastasenstatus umfaßt und von der Union international contre le cancer (UICC) vorgeschlagen wurde. Dabei beschreibt T (Tumor) die Ausdehnung des Primärtumors, N (Nodus) das Fehlen oder Vorhandensein von regionären Lymphknotenmetastasen

und M (Metastase) das von Fernmetastasen. Dabei ist die klinische, prätherapeutische TNM-Einteilung wichtig für Wahl und Beurteilung der Therapie. Die pTNM-Einteilung hingegen erfolgt postoperativ aufgrund histopathologischer Untersuchungen und soll genaue Daten zur Abschätzung der Prognose und Auswertung von Behandlungsergebnissen liefern. Die pTNM-Einteilung ergänzt oder verändert die TNM-Einteilung und ist nur möglich nach Resektion des Tumors.¹⁰

2.3.2.3.2. Größe des Primärtumors

Die Größe eines Karzinoms und das Ausmaß der axillären Lymphknotenmetastasierung stellen die wichtigsten Prognosefaktoren dar, die als unabhängige, aber additive Verlaufskriterien wirken.⁹ Mit zunehmender Tumorgröße sinkt die Überlebensrate, unabhängig vom Lymphknotenstatus, mit zunehmender Ausdehnung der axillären Metastasierung sinkt die Überlebensrate ebenfalls, und zwar unabhängig von der Tumorgröße.⁹ Bei nodalnegativen Tumoren ist die Tumorgröße der wichtigste Prognosefaktor, bei nodalpositiven wird die Tumorgröße vom Lymphknotenbefall »überdeckt«.⁷⁶

Die Tumorgröße wird an der invasiven Komponente des Karzinoms gemessen. pT1 ist ein Tumor mit dem maximalen Durchmesser von 2 cm, pT2 entspricht 2 bis 5 cm, pT3 mehr als 5 cm und pT4 beschreibt einen Tumor jeder Größe mit Ausdehnung auf Brustwand oder Haut.

pT-Primärtumor		
pTx	Primärtumor kann nicht beurteilt werden	
pT0	kein Anhalt für Primärtumor	
pTis	Carcinoma in situ: intraduktales Karzinom oder lobuläres Carcinoma in situ oder M. Paget der Mamille ohne nachweisbaren Tumor	
pT1	Tumor 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung	
	pT1a	0,5 cm oder weniger in größter Ausdehnung
	pT1b	mehr als 0,5 cm, aber nicht mehr als 1 cm in größter Ausdehnung
	pT1c	mehr als 1 cm, aber nicht mehr als 2 cm in größter Ausdehnung
pT2	Tumor mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 5 cm in größter Ausdehnung	
pT3	Tumor mehr als 5 cm in größter Ausdehnung	
pT4	Tumor jeder Größe mit direkter Ausdehnung auf Brustwand oder Haut	
	pT4a	mit Ausdehnung auf die Brustwand
	pT4b	mit Ödem (einschließlich Apfelsinenhaut), Ulzeration der Brusthaut oder Satellitenmetastasen der Haut der gleichen Brust
	pT4c	Kriterien 4a und 4b gemeinsam
	pT4d	entzündliches (inflammatorisches) Karzinom

Tab. 3: TNM-Klassifikation: pT-Primärtumor¹¹⁹

Im Falle von multiplen simultanen Tumoren wird der mit der höchsten pT-Kategorie gewertet und das Suffix (m) oder die Anzahl der Simultantumoren, z.B. (4), hinzugefügt.¹⁰ Simultane bilaterale Tumoren werden getrennt klassifiziert.¹⁰ Ist eine größere in-situ-Komponente nachweisbar, wird das Suffix (is) angefügt. Residualtumoren, also Tumorreste, die nach der Resektion verbleiben, werden fakultativ mit R bezeichnet, wobei pR0 das Fehlen eines Residualtumors, pR1 einen mikroskopisch und pR2 einen makroskopisch sichtbaren Residualtumor beschreibt.¹⁰

Die ausgedehnteste Studie über das Verhältnis von Tumorgröße und Überleben legten Carter et al 1989²⁹ vor, nachdem sie über 24.000 Fälle von Brustkrebs untersucht hatten. Aus ihren Daten wird deutlich, wie die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜLR) linear mit zunehmender Tumorgröße abnimmt. Hat ein unter 0,5 cm großer Tumor noch eine 5-JÜLR von 96,2%, sinkt diese auf 62,7% bei über 5 cm großen Tumoren.

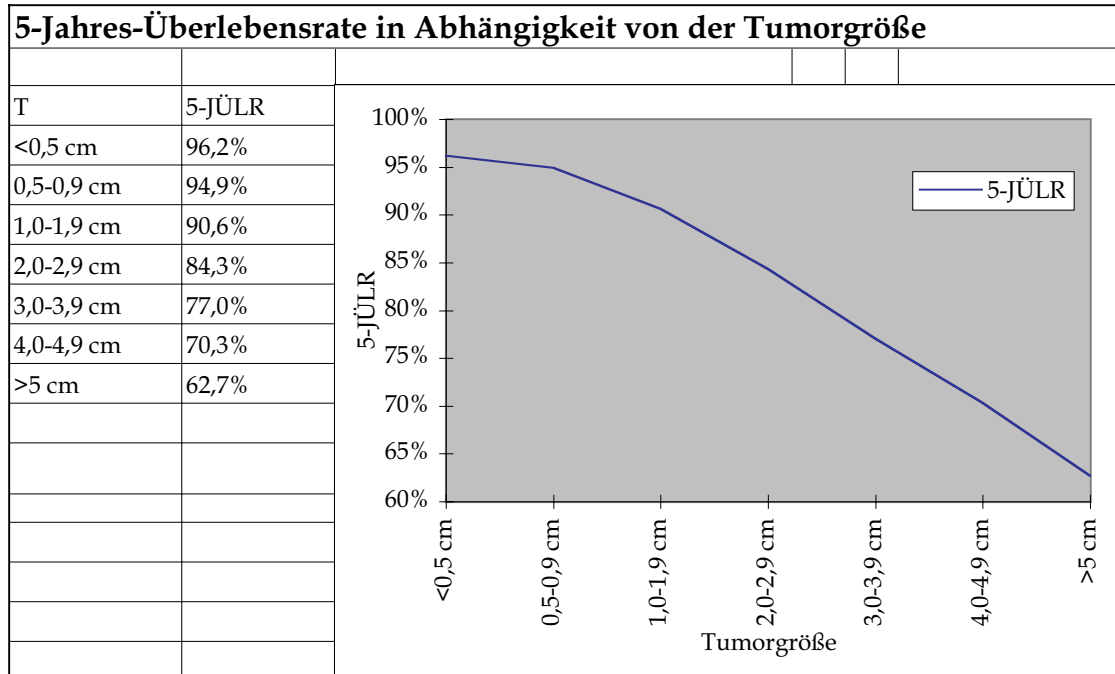


Abb. 2: 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorgröße²⁹

Betrachtet man die 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von Tumorgröße und Lymphknotenstatus zusammen, zeigt sich oben genannte additive Wirkung:

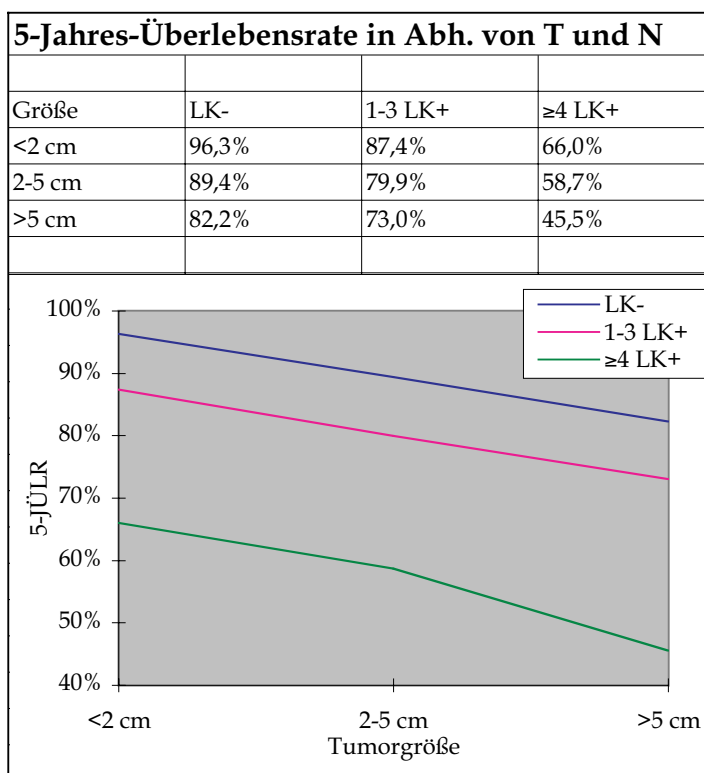


Abb. 3: 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von Tumorgröße und Lymphknotenbefall²⁹

Die höchste Überlebensrate weisen die Tumoren unter 2 cm Größe auf, unterteilt nach lymphknoten-negativen mit 96,3% 5-Jahresüberlebensrate, Tumoren mit Befall von 1–3 Lymphknoten mit 87,4%

5-JÜLR und Tumoren mit Befall von mindestens 4 Lymphknoten mit 66,0% 5-JÜLR. Ebenso sinkt die 5-JÜLR bei den 2–5 cm großen Tumoren von 89,4% (LK-) über 79,9% (1–3 LK+) auf 58,7% (≥ 4 LK+) und bei den über 5 cm großen Tumoren von 82,2% (LK-) über 73,0% (1–3 LK+) auf 45,5% (≥ 4 LK+).²⁹

2.3.2.3.3. Lymphknotenstatus

Der wichtigste Prognosefaktor ist nach wie vor das Ausmaß der axillären Metastasierung. Die Anzahl der befallenen Lymphknoten korreliert direkt mit der Größe des Primärtumors, der Rezidivrate und der Überlebensrate.⁹ Dabei ist die klinische Einschätzung des Befalls extrem unzuverlässig. Hierbei kann von etwa 30–40% falsch positiven und 30–40% falsch negativen Befunden ausgegangen werden.^{4, 9, 55, 180}

Das pTNM-Schema klassifiziert den Befall der regionären Lymphknoten. Dabei sind regionäre Lymphknoten festgelegt als die ipsilateralen Lymphknoten, die interpektoral und entlang der Vena axillaris und ihrer Äste liegen, außerdem die intramammären Lymphknoten sowie die ipsilateralen Lymphknoten an der Arteria mammaria interna.

Jede weitere Lymphknotenmetastase – also auch supraklavikuläre, zervikale oder kontralaterale – wird als Fernmetastase (pM1) gewertet.^{10, 119}

pN-Regionäre Lymphknoten	
pNx	regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden (zur Untersuchung nicht entnommen oder früher entfernt)
pN0	keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastasen in beweglichen ipsilateralen axillären Lymphknoten
pN1a	nur Mikrometastasen (keine größer als 0,2 cm)
pN1b	Metastasen in Lymphknoten, zumindest eine größer als 0,2 cm
i	Metastasen in 1-3 Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
ii	Metastasen in vier oder mehr Lymphknoten, eine größer als 0,2 cm, aber alle kleiner als 2 cm
iii	Ausdehnung der Metastasen über die Lymphknotenkapsel hinaus (alle kleiner als 2 cm in größter Ausdehnung)
iv	Metastasen in Lymphknoten 2 cm oder mehr in größter Ausdehnung
pN2	Metastasen in ipsilateralen axillären Lymphknoten, untereinander oder an andere Strukturen fixiert
pN3	Metastasen in Lymphknoten entlang der Arteria mammaria interna

Tab. 4: TNM-Klassifikation: pN-Regionäre Lymphknoten¹¹⁹

In Abflußrichtung der Lymphflüssigkeit werden drei aufeinanderfolgende Provinzen des axillären Fettgewebes unterschieden, die als Level I, II und III bezeichnet werden. Level I stellt den kaudalen brustdrüsennahen Anteil bis zur lateralen Kante der Projektion des M. pectoralis minor auf die Thoraxwand dar, Level II den Anteil daran anschließend bis zur medialen Kante des M. pectoralis minor und Level III den Anteil medial dieser Grenze. Es hat sich als meist ausreichend erwiesen, nur die Lymphknoten von Level I und II zu entfernen, nur bei klinisch suspekten und gut erreichbaren Lymphknoten des Levels III werden auch diese reseziert.⁷ Für eine zuverlässige Aussage über den Lymphknotenstatus ist die Entfernung und Untersuchung von mindestens 10 Lymphknoten aus den Levels I und II nötig.^{17, 163} Wurden früher regelmäßig auch die Lymphknoten aus Level III mitentfernt, erachtet man mittlerweile Level I und II aus zwei Gründen als ausreichend: Erstens konnte nachgewiesen werden, daß Lymphknotenmetastasen in Level III ohne Befall von Level I und/oder II, sogenannte »Skip-Metastasen«, vernachlässigbar selten nur in 0,2%¹⁵⁸ bis 0,4%²⁰⁵ vorkommen. Und zweitens hat sich die alte Vorstellung einer auch kurativen Lymphknotenresektion – im Sinne einer Elimination sichtbarer oder okkulten Lymphknotenmetastasen als

Ausgangspunkt für weitere Streuung – hin zur diagnostischen Lymphknotenresektion – die axillären Lymphknotenmetastasen nicht als Ausgangspunkt, sondern nur als Indikator für die Fähigkeit des Primärtumors zur Ausbreitung und Streuung – verschoben.⁵⁵ Damit ist nicht mehr die radikale Entfernung jeder einzelnen möglichen Metastase nötig, sondern nur eine ausreichende Menge an potentiell befallenen Lymphknoten für ein zuverlässiges Staging.

Heutzutage sind 50–70% aller Mammakarzinome bei Erstdiagnose lymphknotennegativ.^{9, 10} Von allen lymphknotenpositiven Fällen ist in über 50% nur das Level I betroffen, Level I und II in über 20%, alle drei Level in 16–22%.^{158, 205} In Anzahl der Lymphknoten ausgedrückt ist in etwa 30% der lymphknotenpositiven Fälle nur ein Lymphknoten befallen, in ca. 54% 1 bis 3 Lymphknoten und in 25% mehr als 4 Lymphknoten.⁹ Die Anzahl der nodalpositiven Fälle korreliert mit der Tumorgroße.²⁹ Ist der Tumor kleiner als 0,5 cm, sind in 20,6% die axillären Lymphknoten befallen. Dies steigert sich mit zunehmendem Tumordurchmesser auf 60% nodalpositive Fälle bei Tumoren zwischen 4 und 4,9 cm und 70,1% Lymphknotenbefall bei Tumoren über 5 cm Durchmesser.²⁹

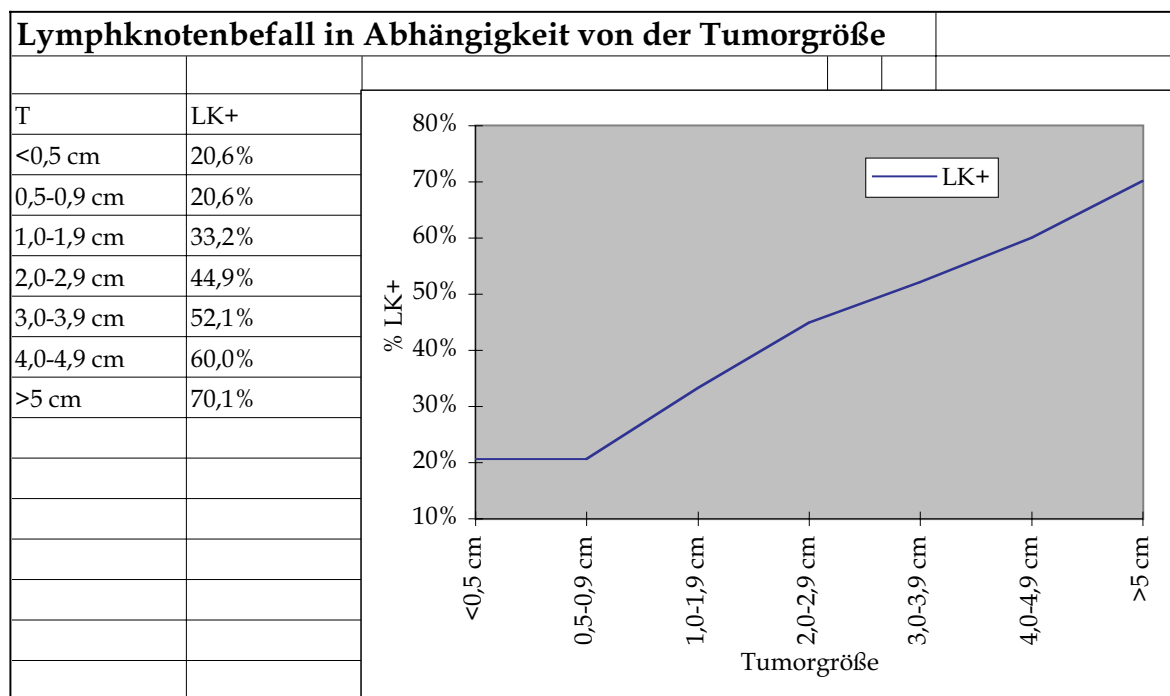


Abb. 4: Lymphknotenbefall in Abhängigkeit von der Tumorgroße²⁹

Die Anzahl der befallenen Lymphknoten korreliert mit der 10-Jahres-Überlebensrate.

10Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall			
LK-Status	10J-ÜLR		
LK-	80%		
1-3 LK+	53-60%		
≥4 LK+	20-29%		

Abb. 5: 10-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall^{4, 55, 81}

Bei Erstdiagnose lymphknotennegative Patientinnen haben eine 80% 10-Jahres-Überlebensrate, sind 1–3 axilläre Lymphknoten befallen, reduziert sich die 10-JÜLR auf 53–60%, sind mehr als 4 Lymphknoten positiv, liegt die Wahrscheinlichkeit, das 10. Jahr nach Diagnosestellung zu erleben,

nur noch bei 20–29%.^{4, 55, 81} Eine Ausnahme stellt die Diagnose »Mikrometastasen« dar. Diese unter 2 mm großen Lymphknotenmetastasen treten in einer Häufigkeit von 4% auf und sind prognostisch identisch mit den lymphknotennegativen Karzinomen, zumindest in den ersten 12 Jahren, danach steigt das Rezidivrisiko etwas stärker.

Trotz alledem ist der Parameter Lymphknotenstatus kein perfekter Prognosefaktor, da immerhin 20 bis 30% der bei Diagnosestellung lymphknotennegativen Patientinnen an einer Fernmetastasierung ihres Mammakarzinoms sterben werden, und 10 bis 30% der lymphknotenpositiven Patientinnen nie ein Rezidiv erleben oder an Brustkrebs sterben werden.^{9, 85} Deshalb ist die Suche nach dem »idealen« Prognosefaktor noch bei weitem nicht abgeschlossen, der genau vorhersagen kann, welche Patientin ein hohes Risiko hat, an ihrem Brustkrebs zu sterben, und damit einem aggressiven Therapieregime unterworfen werden sollte, und bei welcher Patientin ein gutartigerer Verlauf zu erwarten ist. Bis dieser ideale Prognosefaktor gefunden und etabliert ist, wird jedoch weiterhin die axilläre Lymphknotenresektion eine der wichtigsten diagnostischen Maßnahmen für das Staging bleiben. Möglicherweise werden in den nächsten Jahren zumindest chirurgisch weniger radikale Verfahren in die tägliche Praxis Einzug halten. So konnte Veronesi 97 bei klinisch negativen Lymphknoten durch Injektion von radioaktiv markiertem Humanalbumin einen sogenannten »sentinel node« finden und exstirpieren, dessen Befall oder Nicht-Befall einen Vorhersagewert von 97,5% hatte. Ein negativer »sentinel node« wird vielleicht in Zukunft den Verzicht auf eine weitergehende axilläre Resektion erlauben.^{82, 113, 207}

2.3.2.3.4. Fernmetastasierung

Das Vorhandensein von Fernmetastasen wird entsprechend der pTNM-Klassifikation folgendermaßen benannt:

pM-Fernmetastasen	
pMx	Vorliegen von Fernmetastasen kann nicht beurteilt werden
pM0	keine Fernmetastasen
pM1	Fernmetastasen

Tab. 5: TNM-Klassifikation: pM-Fernmetastasen¹¹⁹

Dabei setzt die pTNM-Kategorie eine histopathologische Identifizierung der Fernmetastasen voraus.¹⁰

Bei der Fernmetastasierung des Mammakarzinoms handelt es sich um hämatogene Metastasen, die in der Regel in fortgeschrittenen Tumorstadien auftreten. Die Fernmetastasierung korreliert mit der Tumorgöße, dem Malignitätsgrad und der lymphogenen Ausbreitung.⁹ Praktisch alle Patientinnen, die an Brustkrebs sterben, haben weit gestreute Metastasen. In 10% sind bereits bei Erstdiagnose Fernmetastasen vorhanden.¹⁸⁰ Der zeitliche Abstand zwischen Tumordiagnose und Feststellen der ersten Fernmetastase – wenn sie denn auftreten – beträgt bei primär nodal-negativen Patientinnen im Schnitt 5 bis 6 Jahre, bei primär nodalpositiven Patientinnen 2 bis 4 Jahre. 60% der Fernmetastasen werden in den ersten 2 Jahren nach Diagnose des Primärtumors auffällig. Dabei korreliert die Latenzzeit mit der Tumorgöße.⁹

Häufigste Lokalisation der Fernmetastasen sind Knochen, Lunge mit Pleura und Leber. Das Auftreten von Knochenmetastasen wird mit 60–70% angegeben, es handelt sich dabei v.a. um osteolytische Metastasen, am häufigsten ist die Wirbelsäule befallen, des weiteren Schädel, Rippen, Becken und Femur. In 60–70% streut der Tumor in Lunge und Pleura, eine exsudative Pleuritis liegt in der Hälfte der metastasierten Mammakarzinome vor. Die Leber ist in 50–60% der Fälle betroffen. Seltener befallen sind Perikard (34%), Nebennieren (22–30%), Ovarien (8–28%), Gehirn (22%), Haut (21%), Peritoneum (21%), Nieren (12%), Diaphragma (12%), Milz (9%), Schilddrüse (9%), Herz (8%), Uterus (4%). Im Falle von Hirnmetastasen ist auffällig oft die Hypophyse mitbeteiligt, was klinisch als SIADH (Syndrom der inadäquaten ADH-Sekretion) imponieren kann.^{4, 9, 119, 145, 160, 180}

2.3.2.3.5. Grading

Der Malignitätsgrad invasiver Mammakarzinome wird unter anderem anhand des histopathologischen Gradings beurteilt. Diese Einteilung wurde 1957 von Bloom und Richardson²² vorgeschlagen, und 1991 von Elston und Ellis⁴⁸ und 1992 von Bässler modifiziert.⁶ Dabei werden drei histologische und zytologische Kriterien – Tubulusbildung, Kernpolymorphie und Mitoserate – semi-quantitativ beurteilt und zu einem Score zusammengefaßt. Unter dem Kriterium Tubulusbildung werden eindeutig erkennbare Lumina verstanden, die von prismatischen oder kubischen Zellen mit basalständigen Kernen umgeben sind. Nehmen diese Tubuli mehr als 75% der Gesamtfläche, 10–75% oder weniger als 10% ein, werden jeweils 1, 2 oder 3 Score-Punkte vergeben. Die Kernpolymorphie beurteilt die Kerngröße und die Chromatinverteilung. Geringe, mittlere und starke Variabilität der Kerngröße und der Chromatinmuster sowie das Vorkommen von multiplen großen (exzentrischen) Nukleolen werden dann ebenfalls mit 1, 2 oder 3 Punkten bewertet. Die Mitoserate schließlich ist definiert als 0–1 Mitose pro Gesichtsfeld eines 40er Objektivs (1 Punkt), als 1–2 (2 Punkte) sowie als mehr als 2 Mitosen pro Gesichtsfeld (3 Punkte). Die erhobene semi-quantitative Scoresumme wird sodann einem Malignitätsgrad zugeordnet.^{4, 9, 14, 119, 159, 180}

Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom			
Merkmale	Kriterien		Scorewerte
Tubulusbildung	>75%		1
	10-75%		2
	<10%		3
Kernpolymorphie	gering		1
	mittelgradig		2
	stark		3
Mitoserate (HPF=Objektiv 40x)	0-1/HPF		1
	1-2/HPF		2
	≥ 2/HPF		3
	Scoresumme		3–9
Scoresumme	Malignitätsgrad	Gruppe	Definition
3, 4, 5	gering	G1	gut differenziert
6, 7	mäßig	G2	mäßig differenziert
8, 9	hoch	G3	schlecht differenziert

Tab. 6: Kriterien des Gradings für das Mammakarzinom

Etwa 10% aller Mammakarzinome sind der Gruppe G1 zuzuordnen, ca. 75% der Gruppe G2 und weitere 15% der Gruppe G3.¹⁴ Die 10-Jahres-Überlebensrate korreliert eng mit dem Grading:

Grade	10-JÜLR
I	90%
II	60%
III	40%

Tab. 7: 10-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom Grading¹⁸⁰

2.3.2.3.6. Rezeptorstatus

Der Hormonrezeptorstatus ist ein weiterer wichtiger unabhängiger Prognoseparameter, darüber hinaus stellt er ein Selektionskriterium für die adjuvante Therapie dar. Bei etwas über 40% der Mammakarzinome sind sowohl Östrogen- (ER+) als auch Progesteronrezeptoren (PgR+) positiv. Gut 15% sind nur ER+, knapp 15% nur PgR+, bei etwa 27% können weder Östrogen- noch Progesteron-

rezeptoren in relevanter Menge nachgewiesen werden.¹⁴⁵ Der Hormonrezeptorstatus korreliert positiv mit dem Lebensalter,¹⁴⁵ dem Grading⁹ und der Prognose, gemessen am rezidivfreien Überleben und am Gesamtüberleben, das für rezeptorpositive Karzinome (ER+ und PgR+) ca. 90%, für z.T. rezeptorpositive Karzinome (ER+ oder PgR+) ca. 75% und für rezeptornegative Karzinome (ER- und PgR-) ca. 60% ausmacht.⁹ Der ER ist vor allem bei nodalnegativen Karzinomen von Bedeutung, während der PgR bei nodalpositiven Fällen wichtiger Faktor für ein rezidivfreies Überleben zu sein scheint, allerdings nimmt wohl die prognostische Vorhersagekraft mit der Dauer der Nachbeobachtungszeit ab.^{9, 76} Des weiteren gilt der Hormonrezeptorstatus als Selektionskriterium für die adjuvante Therapie. Ist er für beide Rezeptoren positiv, wird der Tumor auf eine Anti-östrogentherapie in 70% ansprechen, ist nur der Östrogenrezeptor positiv, in 60%, ist der Östrogenrezeptor negativ, nur noch in 5–10% der Fälle. 30–40% der rezeptorpositiven Fälle sind sogenannte Non-Responder auf eine Antiöstrogentherapie.⁴

Es gibt zwei Nachweismethoden für die Hormonrezeptoren, einen biochemischen Rezeptornachweis mittels RIA und einen neueren immunhistochemischen Nachweis. Bei der biochemischen Nachweismethode wird die Kapazität freier Rezeptoren für ³H-markiertes Östradiol im Zytosol erfaßt. Dafür sind mindestens 0,5 g gekühltes Frischmaterial ohne Bindegewebe oder Fettgewebe erforderlich. Maßeinheit ist 1 fmol (Femtomol) gebundenes ³H-Östradiol pro mg Gewebsprotein, als eindeutig negativ gelten Werte ≤10 fmol/mg, als grenzwertig 10–20 fmol/mg, als positiv 21–100 fmol/mg und als stark positiv >100 fmol/mg.⁹

Der immunhistochemische Nachweis benutzt monoklonale Antikörper, die sich an freie und besetzte Rezeptoren anlagern, angefärbt werden, und aus deren Färbeintensität und Prozentsatz positiver Zellen ein sogenannter »Immunreaktiver Score« errechnet wird. Vorteile dieser neueren Methode sind, daß eine kleinere Gewebemenge ausreicht, unterschiedlicher Zell- und Stromagehalt sowie Tumornekrosen keinen Einfluß haben und der Nachweis an tiefgefrorenem Gewebe möglich ist.^{9, 71, 125, 153} Nachteilig ist, daß es sich um einen semiquantitativen Score handelt, und sich bisher kein eindeutiger Grenzwert für positiven Status etabliert hat.^{14, 119}

2.3.2.3.7. Multizentrität und Bilateralität

Zur Begriffsbestimmung: Ein multifokaler Tumor hat neben der dominanten Tumormasse Foki in unmittelbarer Nähe oder zumindest im selben Quadranten. Bei einem multizentrischen Tumor findet sich Tumorgewebe noch in anderen Quadranten. Ein bilateraler Tumor kann synchron oder simultan auftreten bzw. diagnostiziert werden, also mehr oder weniger gleichzeitig mit dem Primärtumor, oder sukzedan oder metachron, also eine bestimmte Zeit nach Diagnose des Primärtumors.

40–50% der Mammakarzinome sind unifokal,⁹ 10–40% sind multizentrisch, wobei allerdings oft die in-situ-Karzinome (LCIS und DCIS) mit eingerechnet werden, die in erheblich höherem Ausmaß multizentrisch und sogar bilateral sind, mit allerdings fraglicher biologischer Konsequenz.^{9, 55, 160} Das Auftreten bilateraler Tumoren wird in 3–4%^{9, 55, 56, 160} beobachtet, wobei dies allerdings das Gesamtüberleben nicht beeinflußt.⁵⁶

2.3.2.3.8. Seitenverteilung und Lokalisation in der Mamma

Bei der Seitenverteilung des Mammakarzinoms wird in der Literatur eine gewisse Prädominanz der linken Mamma beschrieben.¹⁷⁷ Die Lokalisation in der Mamma teilt sich etwa wie folgt auf die vier Quadranten und das retromamilläre Gewebe auf: (Angaben in %)¹⁶⁰

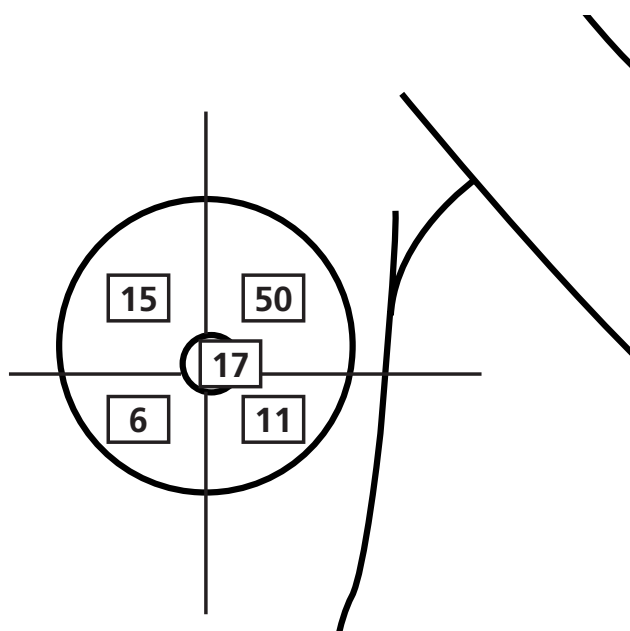


Abb. 6: Lokalisation des Mammakarzinoms

2.3.2.3.9. Rezidive

Unter einem Rezidiv versteht man das erneute Auftreten der Tumorerkrankung nach brusterhaltender Therapie im Bereich der Mamma oder nach Mastektomie im Bereich der Brustwand bzw. Narbe. Als lokales Rezidiv wird dabei ein Befall der erhaltenen Brust oder der ipsilateralen Thoraxwand bezeichnet. Beim regionalen Rezidiv kommt es zum Befall des ipsilateralen axillären, parasternalen, supra- oder infraklavikulären Gewebes. Meist wird beides zum Begriff des lokoregionären Rezidivs zusammengefaßt.^{9, 27} Ein lokoregionäres Rezidiv kann das Ergebnis unvollständiger Primärtherapie sein, ein asynchron multifokal entstandener Tumor oder ein ipsilateraler Zweitumor. 60–70% der Rezidive treten in den ersten ein bis zwei Jahren nach der operativen Therapie des Primärtumors auf, nur 1–2% mehr als 10 Jahre später,¹⁶⁰ ein späterer Zeitpunkt nach 3, 5 oder 10 Jahren geht jedoch mit einer besseren Prognose einher.²⁷ Nach Mastektomie kommt es in nodalnegativen Fällen in 3–8% zu Rezidiven, in nodalpositiven Fällen in 19–27%,⁹ nach brusterhaltender Therapie rezidiert der Tumor ohne zusätzliche Radiatio in 25–40%, mit Radiatio in 4–7% der Fälle.⁹ Das Auftreten eines Rezidivs ist in nur 50% mit einer erneuten kurativen Chance verbunden, etwa in jedem zweiten Fall geht das Rezidiv mit einer Generalisierung der Erkrankung einher. Das Lokalrezidiv selbst hat nur einen geringen Einfluß auf die Prognose.

2.3.2.3.10. Neuere Prognosefaktoren

Wie bereits erwähnt, erfüllen die oben angeführten Prognosefaktoren nicht alle an sie gerichteten Erwartungen. Ideal wäre es, wenn ein Prognosefaktor genau vorhersagen könnte, welcher nodalnegative Tumor durch lokale Therapie geheilt werden kann und bei welchem der Einsatz toxischer Chemotherapie sinnvoll und notwendig ist; welcher nodalpositive Tumor das Leben seiner Trägerin nicht bedroht, weil er niemals fernmetastasieren wird, und welcher unter Einsatz aller Mittel bekämpft werden muß. Die Suche nach besseren Prognosefaktoren, als es Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Grading, Rezeptorstatus sind, wird auf breiter Front vorangetrieben. Es würde bei weitem den Rahmen sprengen, hier jeden der etwa 100 zur Zeit untersuchten Parameter zu diskutieren. Es seien daher auch die bekanntesten nur erwähnt, da bisher keiner Eingang in die tägliche klinische Praxis außerhalb von Studien gefunden hat. Als Ausdruck der Tumorzellkinetik werden untersucht: TLI, DNS-Impulszytophotometrie, der Ploidiegrad, die S-Phase-Fraktion; als Tumorzellproliferationsmarker Ki 67, MIB 1, PCNA, BrdU, TrfR; als Tumorprogressionsmarker Kathepsin D, tPA, uPA, PAI-1, der Lamininrezeptor, Kollagenase IV; die Wachstumsfaktoren EGF-R, TGF α , TGF β , IGF-I, IGF-II; die Onkogene c-erb B2, HER-2/neu, p185neu-Onkoprotein, p53 sowie der Nachweis disseminierter epithelialer Tumorzellen im Knochenmark.^{4, 9, 71, 76, 85, 180}

2.3.2.3.11. Tumorbiologie oder gibt es verschiedene Arten von Mammakarzinomen?

Die historische Vorstellung von Wachstum und Ausbreitung des Mammakarzinoms war die eines lokal entstehenden Tumors, der sich mit der Zeit auf direkte und zentrifugale Weise ausbreitet, durch lokale Lymphbahnen hin zu lokalen Lymphgefäßen fortschreitet. Weitere Ausbreitung war nur denkbar nach Befall der lokalen Lymphknoten.^{4, 83} Diesen wurde eine Art Barriere-Funktion zugesprochen, indem sie einige Zeit dem weiteren Vordringen von Tumorzellen in die Blutgefäße und damit der systemischen Metastasierung Widerstand leisteten.⁵⁵ Aus dieser Vorstellung erwuchs die logische therapeutische Strategie der möglichst radikalen Entfernung jeglichen Tumorgewebes: ausgedehnte en-bloc-Resektion der gesamten Brust, angrenzenden Haut und der Axilla, um möglichst jede einzelne Tumorzelle als Ausgangspunkt weiterer Streuung zu entfernen.⁴ Dieses Bild hat sich gewandelt. Nach Versuchen mit weniger extensiver chirurgischen Therapie kombiniert mit lokaler Bestrahlung mußte man in den 1970ern feststellen, daß die 5- oder 10-Jahres-Überlebensraten unabhängig von der lokalen Therapie ähnlich waren.⁴ Nicht zuletzt angesichts des erheblichen Prozentsatzes von Frauen, die obwohl nodalnegativ bei Erstdiagnose, in absehbarer Zeit an ihrem Brustkrebs sterben, stellte sich die Frage nach einem neuen Konzept der Erkrankung Brustkrebs. Mittlerweile ist die Mehrheit der Autoren der Meinung, daß Brustkrebs ein Überbegriff für eine heterogene Gruppe von Krankheiten ist, deren einer Teil lange Zeit lokalisiert bleibt und

sich kaum ausbreitet, während der andere Teil zur Zeit der Diagnosestellung bereits Mikrometastasen gestreut hat.⁴ Dieser größerer Teil muß wahrscheinlich schon bei Erstdiagnose als systemische Erkrankung angesehen werden, deren Überlebensrate durch Varianten in der lokoregionalen Therapie kaum verändert wird.^{55, 83} Das Konzept der Lymphknoten als Barriere-Funktion hat sich ebenso gewandelt, da Tumorzellen offensichtlich Lymphknoten überschreiten oder umgehen können sowohl durch efferente Lymphwege, lymphatiko-venöse Verbindungen oder durch Passage durch das Interstitium. Die Entfernung der Lymphknoten dient dann nicht mehr dem Zweck Tumorzellen zu entfernen und weitere Metastasierung zu verhindern, sondern ist eine diagnostische Maßnahme um ein korrektes Staging der Tumorerkrankung durchführen zu können; ein befallener Lymphknoten ist dann kein Ausgangspunkt weiterer Tumorzellverbreitung, sondern allenfalls ein Indikator des Gast-Tumor-Verhältnisses.⁵⁵

Diese Beobachtungen haben die Forschungstätigkeit in den letzten 10 bis 20 Jahren in eine neue Richtung gelenkt. Jetzt geht es darum, die biologischen Grundlagen für dieses unterschiedliche Verhalten der Tumoren zu finden. Dahinter steht immer das Ziel, Parameter zu finden, die bereits bei Erstdiagnose eine Aussage darüber machen können, welcher Gruppe ein individueller Tumor angehört. In der Theorie erfolgen Wachstum und Ausbreitung eines malignen Tumors in mehreren Schritten. Die klonale Proliferation von Tumorzellen führt zunächst nur zum lokalen Wachstum. Für die Zellinvasion und Metastasierung sind ein Verlust der zellulären Adhäsion, erkennbar an der verminderten Expression von Tumoradhäsionsmolekülen, die Destruktion der Basalmembran und der extrazellulären Matrix und eine tumorinduzierte Angiogenese notwendig.⁹

Die meisten der über 100 neueren Prognosefaktoren, die z. Zt. in der Literatur diskutiert werden, ohne bislang Eingang in die klinische Praxis gefunden zu haben, reflektieren die eine oder andere biologische Eigenschaft des Mammakarzinoms: die Wachstumsgeschwindigkeit (S-Phase-Fraktion, DNS-Impulszytophotometrie, Ki67, MIB 1, PCNA, BrdU, TrfR) oder die proteolytische Aktivität, die den Abbau der extrazellulären Matrix und der Basalmembran als Voraussetzung für Invasion und Metastasierung ermöglicht (Kathepsin D, tPA, uPA, Kollagenase IV).

Schlüsselbegriff für die Wachstumsgeschwindigkeit eines Tumors ist die Tumorverdoppelungszeit. Diese bezeichnet das in Tagen ausgedrückte zeitliche Maß, in dem sich das Volumen eines Tumors verdoppelt. Die Tumorverdoppelungszeit liegt bei Mammakarzinomen zwischen weniger als 150 Tagen und mehr als 300 Tagen. Die Frage, ab welchem Tumolvolumen eine systemische Streuung möglich ist, ist noch nicht abschließend geklärt.⁹

Vielleicht stammt das wichtigste Beweisstück für die Theorie, daß es einen Zeitraum in der klinischen Entwicklung eines Mammakarzinoms vor der Fernmetastasierung gibt, aus den Screening-Studien. Die Tatsache, daß mammographisches Screening asymptomatischer Frauen in einer 30% Reduktion der Mammakarzinommortalität resultiert,^{179, 196, 204} impliziert, daß Metastasierung zwischen mammographischer Entdeckung und Entdeckung durch klinische Untersuchung stattfinden kann. Je größer der Tumor, desto größer die Wahrscheinlichkeit für Metastasen. Also gibt es wohl ein kritisches Volumen für jeden Tumor, das erreicht werden muß, bevor eine systemische Streuung stattfindet.⁸³ Es ist Aufgabe aller diagnostischen Bestrebungen, möglichst viele Tumoren vor Erreichen dieser Größe aufzuspüren und zu behandeln.

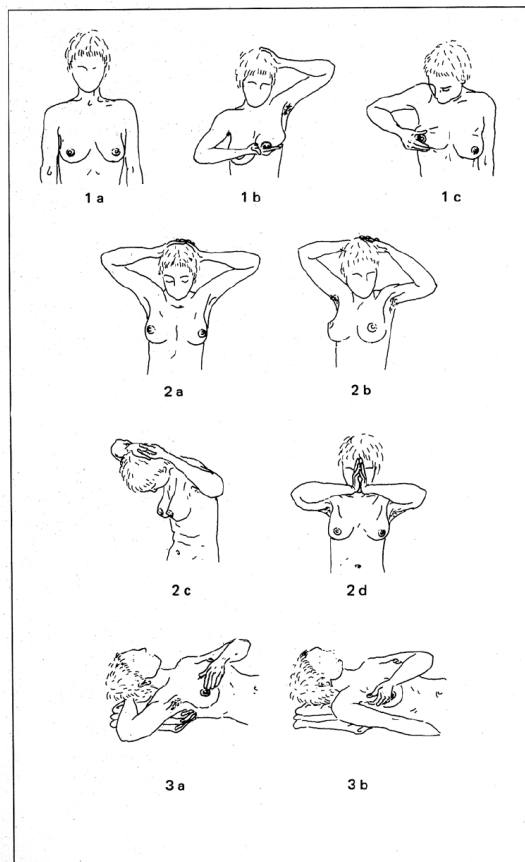
2.4. Diagnostik

2.4.1. Einführung

Für eine gute Prognose des Mammakarzinoms sind also eine möglichst geringe Tumorgröße und negativer Lymphknotenstatus die besten Voraussetzungen. Um ein Mammakarzinom in diesem frühen Stadium zu entdecken, wird einerseits die monatliche Brustselbstuntersuchung propagiert, und hat andererseits in Deutschland jede krankenversicherte Frau ab dem 30. Lebensjahr das Recht auf eine jährliche klinische Untersuchung der Brust. Sprechen irgendwelche Verdachtsmomente für das Vorliegen einer malignen Erkrankung der Brust, ist eine anschließende Mammographie indiziert, sowie unter Umständen eine sonographische Untersuchung, selten wird auch eine kernspintomographische Untersuchung notwendig. Kann der Verdacht auf ein Mammakarzinom damit immer noch nicht ausgeräumt werden oder hat er sich durch die bildgebenden Verfahren erhärtet, werden invasive diagnostische Methoden notwendig: Feinnadelaspiration, Score-Biopsie und/oder operative Tumorexstirpation.

2.4.2. Selbstuntersuchung der Brust

Die monatliche Selbstuntersuchung der Brust ist eine seit Jahrzehnten propagierte Methode zur Früherkennung von Brustkrebs. FrauenärztInnen leiten ihre Patientinnen an und weisen sie auf die Notwendigkeit der Untersuchung hin, in Broschüren, Büchern der Laienpresse²¹ und im Internet²⁶ werden die Techniken verbreitet.



1 a) Stelle dich zuerst gerade vor einen Spiegel. Merke dir die Größe und Form deiner Brüste und prüfe dann, ob sie sich verändert haben. Die Brüste der meisten Frauen sehen rechts und links nicht ganz gleich aus. Es ist wichtig, daß du feststellst, ob sich an deinen Brüsten etwas verändert hat.

1 b) Suche deine Haut nach Dellen oder Grübchen ab. Dabei mußt du die Brüste vielleicht hochheben, um darunterzuschauen.

1 c) Untersuche deine Brustwarzen nach Veränderungen oder Austritt von Sekret, aber drücke sie nicht so stark, als wolltest du etwas aus ihnen herauspressen.

2 a) Hebe deine Arme über den Kopf und sieh nach, ob Veränderungen aufgetreten sind, wobei du auch auf jenen Teil der Brust achtest, der den Übergang zur Achsel bildet.

2 b) Drehe dich leicht nach beiden Seiten, damit du deine Brust auch von der Seite betrachten kannst.

2 c) Beuge dich mit noch immer erhobenen Armen nach vorn und achte auf irgendwelche ungewöhnlichen Veränderungen.

2 d) Schau dich noch einmal im Spiegel an, während du deine Handflächen zusammendrückst oder die Hände locker in die Hüfte stützt.

3 a) Dann lege dich hin. Strecke während der Untersuchung den einen Arm hinter deinem Kopf aus oder lege die Hand unter den Kopf, wobei der Ellbogen flach liegen soll. Ein kleines Kissen oder ein großes gefaltetes Handtuch unter deiner Schulter werden das Brustgewebe besser verteilen. Wechsle später die Stellung und laß deinen Arm gestreckt seitlich neben dem Körper liegen. Taste deine Brust sanft und systematisch mit dem vorderen Teil deiner Handfläche ab und halte dabei die Finger gerade und geschlossen. Wenn du deine Fingerspitzen verwendest, kann das verwirrend sein, insbesondere wenn du drüsenreiche Brüste hast, denn Fingerspitzen ertasten auch die allerfeinsten Unregelmäßigkeiten. Die Handfläche sollte in der Lage sein, neuauftretende Knoten, die normalerweise nicht da waren, zu ertasten. Vielleicht ist es auch leichter, die Brüste im Bad abzutasten, wenn deine Hände eingeseift sind. Untersuche deine Brüste systematisch. Manche Leute empfehlen, die Brust im Geiste zu viertellen oder zu halbieren, andere wieder wollen sie in drei horizontale Bereiche einteilen.

3 b) Welche Methode du auch immer anwenden willst, du mußt alle Teile deiner Brust untersuchen einschließlich der Brustwarze und des Teils unter dem Arm. Anfangs ist es schwierig, zu beurteilen, wieviel Druck du ausüben sollst, es ist deshalb vielleicht gut, eine andere Frau zu fragen, die darin schon Erfahrung besitzt. Auf keinen Fall darfst du die Brust zu stark drücken oder kneifen. Vergiß nicht, daß du nur nach Veränderungen suchst.

Abb. 7: Anleitung zur Selbstuntersuchung²¹

Der Hintergrund dieser Empfehlung ist, daß nach wie vor über 70% aller Mammakarzinome von den Patientinnen selbst entdeckt werden, sei es zufällig oder durch systematische Selbstuntersuchung.¹⁶⁵ Außerdem werden 10–15% der Mammakarzinome im Intervall zwischen den jährlichen Vorsorgeuntersuchungen klinisch manifest, sogenannte »Intervallkarzinome«, weshalb jeder Frau die monatliche Selbstuntersuchung ans Herz gelegt werden sollte.¹⁷⁰ Allerdings fehlt bis heute ein stichhaltiger Beweis, daß durch Selbstuntersuchung Mammakarzinome früher und damit in einem prognostisch günstigeren Stadium entdeckt werden.¹⁰⁸ Wissenschaftliche Untersuchungen zu diesem Thema kamen zu widersprüchlichen Ergebnissen.^{60, 61, 74, 102, 141, 143} Zusätzlich häufen sich kritische Einwände etwa von Frauenorganisationen: Gesunde Frauen würden durch die Anweisung zur monatlichen Selbstuntersuchung unnötig in eine Krebspanik versetzt, die Brust würde einseitig zum Ausgangsort einer möglicherweise tödlichen Krankheit erklärt und somit pathologisiert, dies alles ohne erwiesenen Nutzen.¹⁶² Fazit: »Die häufig empfohlene Selbstuntersuchung ist zwar hilfreich, das Bewußtsein der Frauen für die Notwendigkeit der Krebsfrüherkennung zu verstärken, trägt aber allein nicht zur Frühdetektion eines Mammakarzinoms bei.«²⁰⁹

2.4.3. Anamnese, klinische Untersuchung der Brust und klinische Zeichen des Mammakarzinoms

2.4.3.1. Anamnese

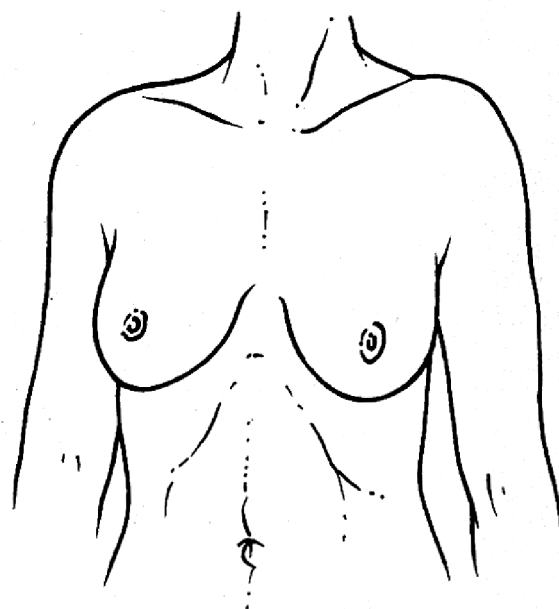
Es gibt drei mögliche Symptome einer malignen Brusterkrankung, nach denen der untersuchende Arzt oder die Ärztin gezielt fragen sollte: eine getastete Verdichtung, Schmerzen in der Brust und eine pathologische Sekretion. Berichtet die Patientin über eine getastete Verdichtung oder einen Knoten, ist es wichtig festzustellen: Ist der Knoten neu aufgetreten? Ist er spontan schmerzhaft oder druckschmerzhaft? Weich, hart, beweglich oder fixiert? Verändert er sich mit dem Zyklus? Hat die Patientin ähnliches schon einmal getastet? War die Entdeckung zufällig, im Rahmen der systematischen Selbstuntersuchung oder hat der Knoten Symptome verursacht?

Bei Schmerzen in der Mamma ist zu fragen, ob sie lokalisiert oder diffus sind, ob sie ausstrahlen, wenn ja, wohin. Sind die Schmerzen zyklisch oder konstant, ein- oder beidseitig, stechend, brennend oder dumpf, verstärken sie sich in den Tagen vor der Menstruation?

Schließlich ist bei pathologischer Sekretion wichtig, ob diese spontan oder provoziert auftritt, ein- oder beidseitig, und wie Farbe und Konsistenz des Sekrets beschaffen sind.⁹⁹

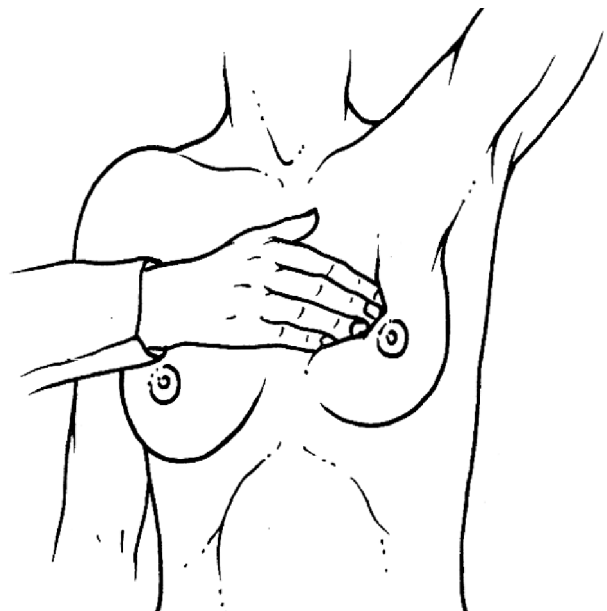
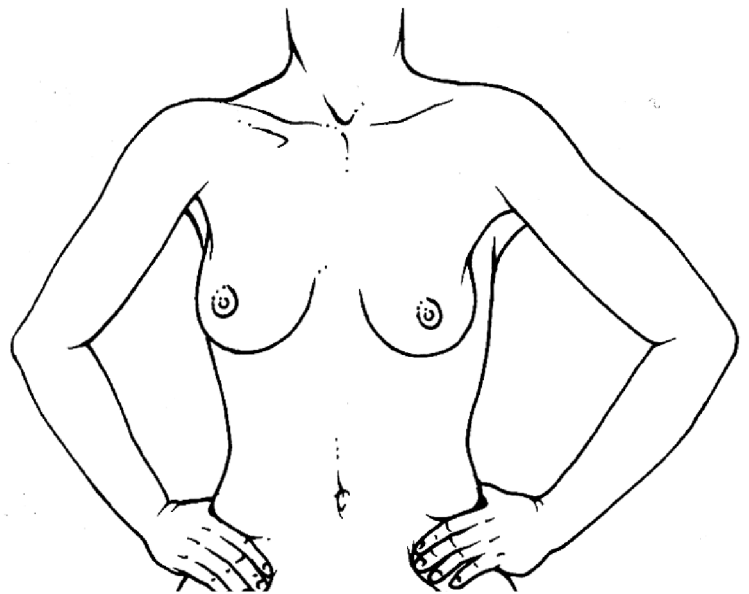
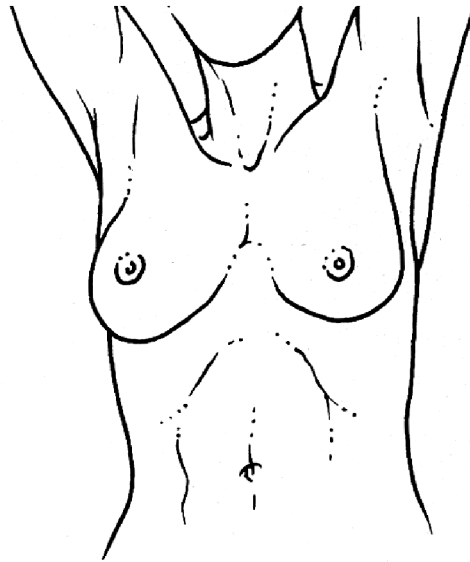
2.4.3.2. Klinische Untersuchung der Brust

An die Anamnese sollte sich eine gründliche klinische Untersuchung der Brust anschließen. Selbst wenn regelmäßige Screening-Mammographien vorgenommen werden, sind etwa 10% der Mammakarzinome in der Mammographie nicht sichtbar, entweder aufgrund ihrer diffusen Wachstumsform, weil sie sich in dichtem mastopathisch verändertem Gewebe nicht abgrenzen lassen oder weil sie in Bereichen der Brust liegen, die in der Mammographie gar nicht immer zur Darstellung kommen: sternumnah, in der unteren Umschlagfalte, am lateralen Drüsenkörperperrand, oder im axillären Drüsenausläufer.^{87, 170}



Die klinische Untersuchung gliedert sich in Inspektion und Palpation von Mammæ und Lymphabflußgebieten. Die gründliche Inspektion beider Mammæ geschieht am besten bei stehender Patientin.

Diese soll zunächst beide Arme locker hängenlassen, dann beide Arme heben und sie schließlich kräftig unter Anspannung der Brustmuskulatur in den Hüften abstützen. Zu achten ist auf die Größe der Mammæ sowie etwaige Seitendifferenzen, die Kontur, insbesondere Abflachungen oder Einziehungen, auf Hautveränderungen wie Rötung, Verdickung, Peau d'orange oder auch umschriebene Veränderungen wie Nävi, Atherome oder Narben. Die Mamillen sollten inspiziert werden in Hinblick auf Retraktionsphänomene, eine Mamillen-deviation, ekzematöse Veränderung oder Ulzeration.^{87, 108} Die Palpation schließlich wird zunächst bei stehender und im Anschluß bei liegender Patientin vorgenommen. Mit den Fingerkuppen wird Drüsengewebe gegen darunterliegendes bzw. umgebendes Gewebe verschoben und ertastet. Am besten geschieht dies durch leicht kreisende Bewegungen. Unterschiedlich starker Druck hilft die verschiedenen Tiefen zu erfassen.⁹⁹ Beide Brüste sollen einzeln und systematisch untersucht werden, zum Beispiel beginnend an der Mamille und Areola und dann in konzentrischen Kreisen bis in die Peripherie.¹⁰⁸ Zu achten ist auf umschriebene Bereiche veränderter Konsistenz, die Beweglichkeit des Drüsenkörpers gegen Haut und Thoraxwand, die Abhebbarkeit der Mamille oder eine Plateaubildung als Zeichen einer desmoplastischen Reaktion oder Tumorf infiltration. Anschließend werden die Lymphabflußgebiete der Brust untersucht: die Axilla, die infraklavikuläre sowie die supraklavikuläre Region. Palpable axilläre Lymphknoten haben nicht unbedingt Krankheitswert, solange sie klein (≤ 1 cm), glatt und gut verschieblich sind. Verdächtig sind größere, multiple, verbackene, nicht verschiebliche Lymphknoten in der Axilla, und jegliche palpablen Lymphknoten in der infra- und supraklavikulären Region.^{87, 99, 108}



Im Befund schließlich sollte neben Seitendifferenzen, Tastbefunden oder sonstigen Auffälligkeiten auch die Struktur des Drüsengewebes erwähnt werden, etwa ob sie dem Untersucher weich, derb, körnig, granulär, klein-, mittel- oder grobknotig erschien.^{87, 99}

2.4.3.3. Klinische Zeichen des Mammakarzinoms

Erstes klinische Symptom eines Mammakarzinoms ist in 75–80% der Fälle ein verdächtiger Tastbefund, der meist schmerzlos ist.¹⁰⁸ Dabei kann es sich um einen isolierten Knoten handeln, manchmal aber auch nur um eine diffuse Konsistenzvermehrung und schlechtere Verschieblichkeit des Gewebes.⁸⁷ Manche Patientinnen bemerken lange vor einem konkreten Tastbefund »something different that was not there before«.¹⁰⁸ Im Falle eines

Karzinoms ist der Knoten oft vom Tastbefund her größer als sein mammographisches Korrelat, da ein Karzinom eine tastbare Umgebungsreaktion auslöst.⁸⁷ Schmerz als Erstsymptom eines Mammakarzinoms ist selten (6,2%). In 1–7,5% aller Fälle findet sich eine pathologische Mamillensekretion. Eher später auftretende Symptome sind Haut- oder Mamillenretraktion, Mamillenulzeration, Hautveränderungen wie Verdickung, Rötung, Peau d'orange, Verhärtung, Ulzeration oder Nachweis eines Knotens in der Axilla.^{87, 108}

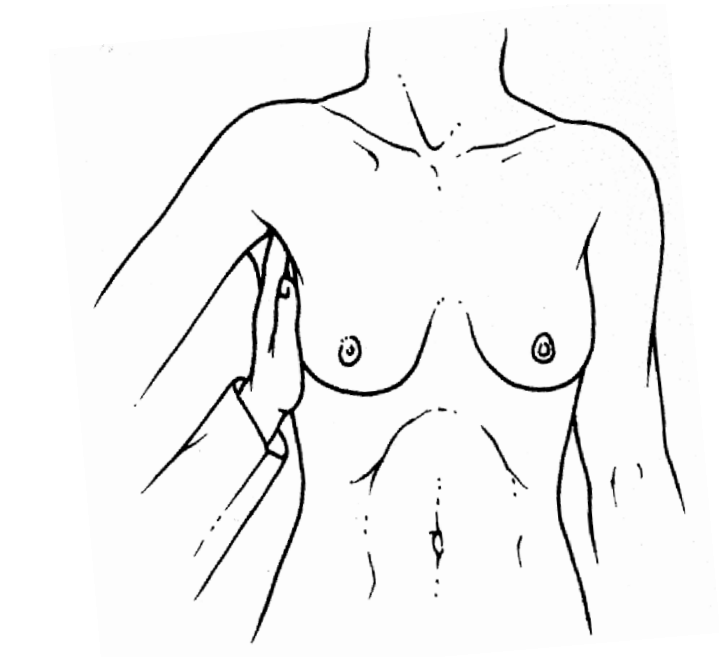


Abb. 8: Klinische Untersuchung der Brust

2.4.4. Mammographie

2.4.4.1. Einführung

Die Mammographie ist das einzige bildgebende Verfahren, das sich aufgrund seiner hohen Sensitivität als Screening-Methode und als diagnostische Methode für Brustkrebs eignet. In vielen Ländern ist es bereits üblich, jährliche oder zweijährliche Screening-Mammographien bei Frauen ab 50 Jahren durchzuführen. In Deutschland ist die Mammographie noch nicht als Routine-Früherkennungsmethode von den Krankenkassen zugelassen.²⁰⁹

Indikationen für die Untersuchung sind unklare palpable Befunde, Schmerzen oder erhöhtes Mammakarzinomrisiko bei bestimmten Patientinnen.¹⁷⁰ Trotz nicht ganz übereinstimmender Ergebnisse der verschiedenen großen Mammographie-Screening-Studien gehen die meisten Autoren mittlerweile davon aus, daß sich die brustkrebsbedingte Mortalität durch Mammographie-Screening um etwa 30% vermindern läßt.^{37, 88, 209}

Vorteile der Mammographie sind die schnelle Durchführbarkeit und entsprechend kurze Arztzeit, die Möglichkeit zur Standardisierung, die hohe Reproduzierbarkeit und Dokumentierbarkeit und die überschaubaren Kosten pro Untersuchung.^{37, 88}

Nachteile und Limitationen der Mammographie sind die ungenügende Tumordarstellung in röntgendichter Brust bei jüngeren Patientinnen, bei operierten, bestrahlten oder mit Prothese versorgten Frauen sowie Schwächen in der Darstellung von multifokalen oder multizentrischen Herden und bei lobulären Karzinomen.³⁷ Um die 10% der Mammakarzinome sind in der Mammographie nicht sichtbar.^{37, 99}

2.4.4.2. Technik

Die Mammographie ist ein bildgebendes Röntgenverfahren, das in der Diagnostik von Neubildungen der Brust eingesetzt wird. Mit Hilfe von Bildern, die durch die unterschiedliche Absorption von Röntgenstrahlen im Körper entstehen, sollen dabei krankhafte Prozesse aufgespürt werden. Die energiereiche Röntgenstrahlung, mit einer Wellenlänge im Bereich von 10^{-10} m, wird in der Röntgenröhre an der Anode durch das Abbremsen schneller Elektronen freigesetzt. Für Mammographiegeräte werden dabei Röhren mit Molybdänanoden verwendet. Die Fokusgröße bei diesen Röhren beträgt 0,1–0,6 mm.

Die Molybdänanode erzeugt, für die Mammographie günstig, mehr niederenergetische Strahlung. Die an die Röhre angelegte Spannung liegt, je nach Mammagröße, im Bereich 26–35 kV. Beim Durchdringen von Materie wird die Röntgenstrahlung geschwächt. Dieser Effekt ist unter anderem von der angelegten Röntgenspannung und von der Beschaffenheit und Dichte des Gewebes abhängig. Unterschiede in der Beschaffenheit des durchstrahlten Gewebes führen zu einer unterschiedlichen Schwächung der Strahlung.³⁷ Die Streustrahlung wird einerseits durch ein Streustrahlenraster reduziert, andererseits durch Kompression des Mammagewebes. Das Bildempfängersystem schließlich besteht aus einer Verstärkungsfolie und einseitig beschichtetem Spezialfilm.^{37, 88, 209}

Die mittlere effektive Dosis einer beidseitigen Mammographie in zwei Ebenen beträgt etwa 0,5 mSv, es besteht also auch bei wiederholter Mammographie kein deutlich erhöhtes Strahlenrisiko.²⁰⁹ Standardaufnahmen werden immer in zwei Ebenen angefertigt. Bewährt haben sich die MLO-Schrägaufnahme (»mediolateral oblique«) in Kombination mit der CC-Aufnahme (»craniocaudal«). Die MLO-Aufnahme ist die wichtigste Aufnahme, da sie sowohl das thoraxwandnahe Gewebe wie axilläre Ausläufer weitgehend darstellen kann. Es ist die Aufnahme, auf der die meisten Karzine zur Darstellung kommen.⁸⁸ Beschränkung auf nur eine Ebene würde einen diagnostischen Verlust von bis zu 20% bedingen.^{108, 209} Die mediolaterale Aufnahme ist keine Routineaufnahme mehr.²⁰⁹ Bei Bedarf sind noch als Ergänzungsaufnahmen, Zieltubuskompressions- und Vergrößerungsaufnahmen möglich, laterale, nach außen oder innen gedrehte kraniokaudale Aufnahme oder Tangential- oder andere Schrägaufnahmen.⁸⁸

2.4.4.3. Sensitivität und Spezifität

Die Sensitivität gibt die Wahrscheinlichkeit an, mit der beim Vorliegen einer Erkrankung ein positives Testresultat zu erwarten ist, und schätzt somit den Anteil der richtig positiven Testergebnisse im Kollektiv der Kranken. Die Wahrscheinlichkeit, daß bei einem Fehlen der Erkrankung ein negatives Testergebnis resultiert, bezeichnet man als die Spezifität eines diagnostischen Tests. Sie schätzt den Anteil der richtig negativen im Kollektiv der Gesunden.³⁷ Die Sensitivität der Mammographie und damit der Anteil der richtig positiven Ergebnisse wird von den meisten Autoren mit 80–90% angegeben.^{88, 181} Sie ist abhängig von der Altersgruppe, ist bei jüngeren Patientinnen eher niedrig und beträgt laut einer Studie bei den 40–49jährigen 82,4%, bei den 50–59jährigen 91,4% und bei den 60–69jährigen 93,5%.³⁷ Desweiteren ist sie abhängig von der Gewebestruktur und von der Art des pathologischen Befundes. Bei mastopathischen Veränderungen ist die Sensitivität relativ niedrig, recht hoch bei Karzinomen mit Mikroverkalkungen und bis 100% in fettreichem Umgebungsgewebe.⁸⁸ McKenna allerdings meint, daß die Sensitivität von den meisten Autoren deutlich überschätzt wird und geht selbst von nur 55–79% aus.¹³³

Die Spezifität ist deutlich niedriger und ist abhängig von Befundgröße und Art des pathologischen Befundes. Insgesamt entspricht nur jede 5.–10. mammographisch auffällige Veränderung einem Karzinom. Die Spezifität ist niedrig bei Frühkarzinomen und steigt bei fortgeschrittenen Karzinomen.⁸⁸

Schwierig festzustellen ist die Rate der falsch positiven Befunde. In einer retrospektiven Auswertung von 2.400 Teilnehmerinnen einer Screening-Maßnahme, bei denen durchschnittlich 4 Mammographien und 5 klinische Brustuntersuchungen in einem Zeitraum von zehn Jahren durchgeführt wurden, wurde 30% der Teilnehmerinnen im Laufe dieses Zeitraums mindestens ein falsch-positives Ergebnis mitgeteilt.³⁷ Und in einer Auswertung der schwedischen Mammographie-Studien wurde

das Risiko für einen falsch-positiven Befund mit 25% angegeben, bezogen auf 10 Mammographien und 10 klinische Brustuntersuchungen.³⁷

2.4.4.4. Mammographische Befunde

Um sich der Vielzahl möglicher mammographische Befunde zu nähern, ist es sinnvoll, diese in Kategorien zu unterteilen: umschriebene Herde, sternförmige Veränderungen, pathognomonische benigne Verkalkungen, Mikroverkalkungen sowie diffuse Veränderungen wie Asymmetrie, Architekturstörung, Parenchym- oder Hautretraktion. Jede dieser Kategorien umfaßt eine bestimmte Anzahl von histologischen Differentialdiagnosen sowie eine bestimmte Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer malignen Veränderung.

Einige Autoren unterteilen verdächtige mammographische Befunde in primäre und sekundäre Zeichen von Malignität. Zu den primären Zeichen gehören ein Herd mit unscharfer Begrenzung, mit Spiculae oder selten mit scharfer Begrenzung sowie ausgußförmige Mikrokalzifikationen. Als sekundäre Zeichen zählen Strukturasymmetrien, Parenchymverziehung, unspezifische Mikrokalzifikationen, asymmetrische Milchgänge oder Gefäße, Lymphadenopathie oder mammographisch sichtbare Hautveränderungen.^{108, 181} Größere, lokal weiter fortgeschrittene Karzinome werden eher durch primäre Zeichen mammographisch auffällig, während durch Screeningmammographien erkannte Frühkarzinome oder in situ Karzinome einen wesentlich höheren Anteil an sekundären Malignitätszeichen aufweisen. In einer Untersuchung von 300 nicht palpablen Mammakarzinomen fand Sickles nur in 39% klassische Zeichen von Malignität: verdächtige Mikrokalzifikationen oder einen sternförmigen oder gelappten Herd. Die überwiegende Mehrzahl von 61% war nur anhand subtilerer mammographischer Hinweise entdeckt worden: unspezifische Mikrokalzifikationen (19%), unscharf begrenzte (19%) oder gut begrenzte Herde (4%), fokale Parenchymverziehung (9%), Asymmetrie (3%), ein einzelner dilatierter Milchgang (1%) oder eine Veränderung im Vergleich zum Vorbefund (6%).¹⁸³

2.4.4.4.1. Umschriebene Herde

Umschriebene Herde sollten zunächst einmal von asymmetrisch erhöhter Dichte oder einem Summationsphänomen unterschieden werden. Während ein umschriebener Herd in allen Ebenen dreidimensional, nach außen hin konvex, von homogener Dichte und in der Mitte mindestens so röntgendicht wie in der Peripherie erscheint, imponiert asymmetrisches Parenchym ohne eigentlichen Herd nach außen hin konkav, von heterogener Dichte, und die Röntgendichte der Peripherie kann so hoch sein oder höher wie in der Mitte der Veränderung. Ein Summationsphänomen ist oft in nur einer Ebene erkennbar.^{52, 185}

Bei der Einschätzung umschriebener Herde empfiehlt Tabar sodann folgendes Vorgehen: Primär wichtig ist die Analyse von Kontur und Schattendichte des fraglichen Herdes, sekundär bedeutsam ist dann die Untersuchung seiner Form, räumlichen Anordnung und Größe. Bei der Analyse der Kontur empfiehlt es sich, zunächst nach einem »Halozeichen« oder einem Kapselphänomen Ausschau zu halten. Ein Halozeichen ist ein schmaler röntgendurchlässiger Ring oder Teil davon um einen meist gutartigen umschriebenen Herd. Unter einem Kapselphänomen versteht man eine dünne gebogene und schattengegebende Linie um eine Fettgewebe enthaltende Veränderung.¹⁹⁵ Des weiteren kann der Herd scharf begrenzt oder unscharf begrenzt sein. Als scharf begrenzt gilt eine Veränderung, wenn an mindestens 75% der Zirkumferenz ein umschriebener glatter Rand zu erkennen ist.¹⁸⁷

Umschriebene Herde teilt Tabar anhand ihrer Schattendichte in vier Gruppen ein: strahlendurchlässige und kombiniert strahlendurchlässige und strahlenundurchlässige umschriebene Veränderungen, Herde mit gering ausgeprägter sowie Herde mit deutlich ausgeprägter Schattengebung.¹⁹⁵ Eine strahlendurchlässige umschriebene Veränderung ist praktisch immer benigne,^{52, 133, 181} nämlich ein Lipom, eine sogenannte Ölzyste oder eine Galaktozele.^{185, 195}

Auch Herde, die kombiniert strahlendurchlässig und strahlenundurchlässig sind, bilden meist benigne Veränderungen ab: ein Fibroadenolipom, eine Galaktozele, einen intramammären Lymphknoten oder ein Hämatom.^{185, 195}

Ebenso sind Herde mit gering ausgeprägter Schattengebung – umgebende parenchymale Strukturen wie Venen und Trabekel usw. sind durch den Tumor hindurch erkennbar – meistens benigne: Fibroadenome, Zysten oder seltener Papillome oder ein Abszeß. Jedoch kann sich auch einmal ein papilläres, medulläres oder muzinöses Karzinom oder ein phylloider Tumor so im Mammogramm abbilden.^{133, 195, 199} Maligne Veränderungen haben jedoch in aller Regel eine größere Röntgendichte als das fibroglanduläre Parenchym.¹³³ Prozesse also, die schattendichter sind als das umgebende Parenchym, die anatomische Strukturen wie Venen und Trabekel überdecken, sind häufig maligne: Karzinome, Sarkome, Metastasen, Phylloidtumoren, können aber auch Zysten oder Abszesse sein.¹⁹⁵ Weiterhin betrachtet Tabar Form, räumliche Anordnung und Größe der umschriebenen Veränderungen. Die Form einer Zyste ist eher kugel- oder eiförmig, die räumliche Anordnung einer Zyste richtet sich gewöhnlich zur Mamille hin aus und orientiert sich dabei an der trabekulären Mammastruktur, während die räumliche Anordnung eines soliden Tumors in der Regel willkürlich ist. Die Größe der Veränderung ist differentialdiagnostisch wenig hilfreich.¹⁹⁵

Umschriebene Herde mit gering oder deutlich ausgeprägter Schattengebung sind häufige Befunde: Sickles rechnet mit ca. 8% aller Screening-Mammographien. Da ja nicht alle durch eine diagnostische Tumorexstirpation abgeklärt werden können, und ein insgesamt relativ geringes Malignitätsrisiko besteht, gilt es weiter zu unterteilen. Zunächst können Zysten meistens durch sonographische Untersuchung und eventuelle Aspiration von Zysteninhalten abgegrenzt werden. Als höchstwahrscheinlich benigne aussondern kann man weiterhin einen Befund mit mehreren Herden sowie im Vergleich zu früheren Mammogrammen unveränderte Befunde.⁵²

Für nicht palpable, umschriebene Veränderungen, die keine begleitenden Mikroverkalkungen und kein klinisches Korrelat haben, schlägt Sickles periodische mammographische Überwachung vor, weil sie unabhängig vom Alter der Patientin und der Größe des Befundes nur mit einer Wahrscheinlichkeit von 1,4% maligne sind.¹⁸⁷

Eine Biopsieindikation sieht er jedoch bei umschriebenen Herden mit teilweise lobulierten oder unklar erkennbaren Rändern oder natürlich bei Vorliegen von Spiculae.¹⁸⁷

Feig rechnet mit einer Malignitätswahrscheinlichkeit von 2% bei klar begrenzten Herden von unter 1 cm, palpabel oder nicht;⁵² McKenna mit 0–1% bei nicht palpablen klar umschriebenen Herden, mit oder ohne Mikrokalzifikationen;¹³³ Heywang-Köbrunner/Schreier mit unter 2%.⁸⁸

Trotzdem sollte man in seiner Wachsamkeit nicht nachlassen. Immerhin stellen sich gerade medulläre oder muzinöse Karzinome oft, laut Pisano sogar in 17%,¹⁵⁰ als gut abgegrenzte, benigne aussehende Herde dar,¹⁸¹ und von 300 von Sickles untersuchten nicht palpablen Mammakarzinomen waren 4% im Mammogramm relativ klar umschrieben.¹⁸³

Das Risiko für Malignität steigt deutlich, sobald ein Teil der Umgrenzung unscharf, nicht klar erkennbar ist, zusätzlich verdächtig ist eine hohe Röntgendichte des Herdes.¹⁸¹ In der englischen Literatur wird diese Kategorie als »poorly defined mass, mass with ill-defined borders, mass with irregular borders and indistinct margins, circumscribed mass with partial loss of a border, irregular mass, mass with poorly defined edges«^{52, 120, 133, 183, 185, 199} beschrieben. Da all diese Beschreibungen verschieden interpretiert werden können, ist es gut, daß Sickles eine klare Definition geliefert hat: Ein klar umschriebener Herd ist demnach einer, dessen Rand zu mehr als 75% genau von der Umgebung abgegrenzt werden kann, ein unscharf begrenzter Herd ist einer, dessen Rand zu einem geringeren Anteil scharf erkennbar ist.¹⁸⁷ Das Malignitätsrisiko für diese Kategorie liegt je nach Studie zwischen 5% und 19%,^{52, 183} die Indikation zur Klärung mittels operativer Exstirpation sollte relativ großzügig gestellt werden.

2.4.4.4.2. Sternförmige Veränderungen

Eine sternförmige Veränderung zählt zu den primären mammographischen Malignitätszeichen und stellt das mammographische Korrelat von etwa 16% aller nicht palpablen Karzinome dar.¹⁸³

Eine sternförmige Verdichtung ist eine undeutlich begrenzte Struktur mit typischen strahligen Ausläufern, sog. Spiculae. Die einzigen Differentialdiagnosen zum Mammakarzinom sind die sogenannte sklerosierende Adenose, die radiäre Narbe und eine tatsächliche narbige Veränderung bei z.n. Operation oder Bestrahlung. Beim Mammakarzinom liegt mammographisch eine sich deutlich von der Umgebung abhebende Gewebsformation vor, während anstelle der soliden,

deutlich unterscheidbaren Tumorformation bei den benignen Veränderungen ovale oder kreisförmige strahlendurchlässige Bereiche im Zentrum der sternförmigen Struktur zu erkennen sind. Die Spiculae des Mammakarzinoms bestehen aus scharfen, dichten, feinen Linien unterschiedlicher Länge, die in alle Richtungen strahlenförmig verlaufen, während die benignen Befunde viele ganz feine Spiculae, die auch besen- oder garbenartig gebündelt erscheinen können, mit insgesamt geringerer Schattendichte aufweisen.^{88, 108, 120, 133, 185, 195}

Die Malignitätswahrscheinlichkeit bei Vorliegen einer sternförmigen Veränderung ist allerdings so hoch, daß eine diagnostische Tumorexstirpation in jedem Fall indiziert ist: 74%, wenn die Veränderung nur mammographisch auffällig war, 100%, wenn zusätzlich klinische Malignitätszeichen vorlagen.⁵²

2.4.4.4. Verkalkungen

Es gibt einige typische Verkalkungen, deren Erscheinungsbild pathognomonisch ist für benigne Prozesse wie Plasmazellmastitis, arteriellen Gefäßkalk, Ölzysten, Fibroadenome oder Papillome. Diese werden im Abschnitt »2.4.4.5. Mammographisch-histologische Korrelationen« genauer beschrieben.^{133, 195}

Die meisten Mikroverkalkungen bieten jedoch differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Bei der Analyse von Verkalkungen erweisen sich als wichtigste Kriterien Form, Größe und Schattendichte der einzelnen Strukturelemente sowie Anzahl und Verteilung der Herde.¹⁹⁵ Entsprechend der anatomischen Lokalisation unterscheidet Tabar duktale und lobuläre Verkalkungen. Duktale Verkalkungen können sich bei Proliferation des duktales Epithels, bei Atypien und beim intraduktalen Karzinom bilden. Sie stellen entweder Produkte aktiver Zellsekretion dar oder sind durch Kalzifikation von intraluminalen Zelldetritus entstanden.¹³ Duktale Verkalkungen treten in zwei Grundmustern auf, als granuläres Muster – kleine, punktförmige oder etwas längliche Verkalkungen, die vom Aspekt her Kristallzucker ähneln und in einem bestimmten Brustabschnitt dicht gruppiert auftreten – oder als abgußförmiger Mikrokalk – entsprechend dem duktales Lumen geformte Kalksegmente, die sich bezüglich Schattendichte, Länge und Struktur voneinander unterscheiden. Die Größe der Verkalkungen ist variabel, die Dichte schwankt stark sowohl innerhalb eines Partikels als auch beim Vergleich benachbarter Partikel. Je höher die Anzahl, desto malignitätsverdächtiger die Veränderung. Gruppierte Mikroverkalkungen – sogenannte Kalknester – sind eher malignitätsverdächtig, disseminierte weisen eher auf gutartige Veränderungen hin.¹⁹⁵ Lobuläre Kalzifikationen entstehen in dilatierten Drüsenläppchen und sind meist Ausdruck benigner Prozesse wie sklerosierende Adenose oder lobuläre oder zystische Hyperplasie. Je nachdem imponieren die lobulären Kalzifikationen dann als kleine, punkt- oder kugelförmige, homogene, scharf umrissene Kalkherde mit nur geringen Größenunterschieden und einheitlicher Schattengebung. Verkalkungen in größeren zystischen Hohlräumen können das typische Teetassenphänomen aufweisen. Lobuläre Verkalkungen sind meist multipel und über weite Abschnitte des Mammaparenchyms verstreut.¹⁹⁵

Die meisten anderen Autoren unterscheiden nur zwischen gutartig und maligne wirkenden Mikroverkalkungen. Als eher benigne gewertet werden grobe, symmetrische, weiche, gerundete, homogene, einheitlich wirkende Kalzifikationen, die im Mammaparenchym verstreut sind.^{16, 108, 181, 184}

Eher maligne imponierende Verkalkungen sind irregulär, bizarr, pleomorph, gewinkelt, sich entlang der Gangstrukturen verzweigend, punktförmig, nadelförmig, salzkornähnlich, kristallin, von unregelmäßiger Form, Dichte und gruppierter Verteilung.^{13, 16, 133, 181, 184, 199} Die räumliche Anordnung der malignen Mikroverkalkungen ahmt oft eine geometrische Figur nach, z.B. Dreieck, Trapez, Keil, Schwalbenschwanz.^{13, 118}

Differentialdiagnosen der benignen Mikrokalzifikationen sind: Adenose, Papillomatose, Gang-erweiterung, Zysten, Fibroadenom, Mastopathie, Fettnekrose, Plasmazellmastitis, Vernarbung,^{88, 133, 199} die malignen entsprechen invasiv duktales Mammakarzinomen und dem DCIS.

Mammographische Mikroverkalkungen sind in 50–60% aller Mammakarzinome nachweisbar, 40–50% aller malignen Herde weisen zusätzlich Kalzifikationen auf.^{88, 133, 181, 199} Von 300 nicht palpablen Mammakarzinomen, die Sickles auf ihre mammographische Auffälligkeit hin untersuchte, waren 26% aufgrund maligne oder irregulär wirkender Mikrokalzifikationen und 16% aufgrund indifferenter Mikrokalzifikationen aufgefallen.¹⁸³ Die Malignitätswahrscheinlichkeit nicht

palpabler indifferenter Mikrokalzifikationen wird mit 20–30% angegeben,^{133, 184} eindeutig maligne aussehender mit 92%.¹³³

2.4.4.4.5. Diffuse Veränderungen wie Asymmetrie, Architekturstörung, Parenchym- oder Hautretraktion

15–20% aller Mammakarzinome werden im Mammogramm weder als Herd noch durch Mikrokalzifikationen auffällig.¹³³ Zur Diagnose führen hier diffuse Veränderungen wie eine Verziehung der Parenchymstruktur – beschrieben als eine strahlige Struktur ohne definitive zentrale Verdichtung¹²⁰ oder als Parenchymverziehung in Richtung auf einen exzentrisch der Mamille gelegenen Punkt,^{108, 120, 133} ein asymmetrisches Areal mit erhöhter Dichte,^{120, 133, 199} selten ein oder mehrere erweiterte Milchgänge^{108, 133} oder nur Asymmetrien zwischen beiden Mammae.¹⁰⁸ Differentialdiagnosen von mammographischen Asymmetrien, Dichtevermehrung oder Strukturunschärfe sind angeborene Asymmetrien, Mastopathie, Veränderungen nach Hormontherapie, Operation oder Bestrahlung. Eine Architekturstörung oder diffuse Retraktionen können Zeichen eines Mammakarzinoms sein, einer narbigen Veränderung, einer radiären Narbe oder auch einer chronischen Mastitis.⁸⁸ Von 300 nicht palpablen Mammakarzinomen waren 9% durch fokale Architekturstörung, 3% durch Asymmetrie, 1% durch einen einzelnen dilatierten Milchgang und 6% durch eine Intervalländerung aufgefallen.¹⁸³

Die Malignitätswahrscheinlichkeit nicht palpabler Veränderungen gibt McKenna bei Architekturstörungen ohne Kalzifikationen mit 47%, mit Kalk mit 57% an, während Asymmetrien mit Kalk in 29% und ohne Kalk in 3% maligne Veränderungen reflektieren.¹³³

Kopans untersuchte 1989 über 200 Fälle von mammographisch auffälliger Asymmetrie, dabei waren in 20 Fällen Tumorexstirpationen vorgenommen worden, die restlichen 201 Fälle waren für mindestens 36–42 Monate mammographisch und klinisch kontrolliert worden. Insgesamt waren nur drei Malignome festgestellt worden, zwei Mammakarzinome und ein Lymphom. Kopans schließt daraus, daß bei genauer Definition des Begriffs »Asymmetrisches Brustgewebe« dies eine normale anatomische Variante ohne erhöhtes Malignitätsrisiko darstellt. Asymmetrisches Brustgewebe definiert er dabei als asymmetrisches Volumen, asymmetrisch dichtes Brustgewebe mit erhaltener Architektur oder asymmetrisch erweiterte Milchgänge. Diese sollten seiner Ansicht nach scharf abgegrenzt werden von verdächtigen Veränderungen wie fokaler asymmetrischer Dichteerhöhung im Sinne eines Herdes mit obskuren Rändern, der die normale Architektur unterbricht.¹¹¹

2.4.4.4.6. Sonstige Zeichen

Ein indirekter Dignitätshinweis ist das Verhältnis von klinischer und mammographischer Größe eines Herdes. Benigne Veränderungen tasten sich etwa gleich groß wie ihr mammographisches Korrelat, während Karzinome sich aufgrund der Umgebungsreaktion eher größer anfühlen.¹⁸¹

Weitere indirekte mammographische Alarmzeichen sind Hauteinziehung oder Hautverdickung,^{88, 108, 181, 195} Retraktion von Mamille und/oder Areola^{108, 181} und sichtbar verdichtete axilläre Lymphknoten.^{108, 181}

2.4.4.5. Mammographisch-histologische Korrelationen

2.4.4.5.1. Benigne Veränderungen

Verkalkungen von arteriellen Gefäßen: Kalzifizierte Arterienwände weisen ein charakteristisches Muster von zwei parallelen kalzifizierten Linien, »railroad track configuration«, auf und sind meistens in beiden Mammae nachweisbar.^{16, 184, 195}

Duktale Ektasie, Plasmazellmastitis (Periduktale Mastitis): Bei der Plasmazellmastitis finden sich multipel, disseminiert und oft beidseits intra- und periduktale Verkalkungen. Die intraduktalen Verkalkungen sind breitkalibrig linear, nadel- oder astförmig, glatt begrenzt und von homogener Schattendichte, die periduktalen zeigen sich je nach Projektion als kalzifizierter Ring oder ovale

oder längliche Kalkschatten, oft mit zentralen strahlendurchlässigen Anteilen, beide folgen dem Verlauf der Milchgänge.^{16, 181, 184, 195}

Traumatische Fettgewebsnekrose: Diese kann sich mammographisch als sternförmige oder umschriebene Verdichtung oder als Architekturstörung zeigen, auch gemeinsam mit Mikrokalzifikationen. Bilden sich sogenannte Ölzysten, sieht man um eine umschriebene fibrotische Kapsel oder einen charakteristischen eierschalenartigen Kalkmantel mit öligem röntgendurchlässigem Inhalt.^{16, 52, 150, 181, 184, 195}

Abszeß: Dieser kann mammographisch als sternförmige oder unscharf begrenzte Verdichtung imponieren, klinische Befunde wie Schmerz, Schwellung und Erythem führen meist zur richtigen Diagnose.⁵²

Radiäre Narbe: Sie fällt in der Mammographie als etwa 1 bis 1,5 cm große sternförmige Verdichtung auf, mit solidem oder röntgendurchlässigem Zentrum oder ganz ohne zentralen Nidus; wenn zusätzlich Mikrokalzifikationen vorhanden sind, sind sie meist lobulär und nicht Teil der eigentlichen Läsion.⁵²

Sklerosierende Adenose: Sie zeigt sich mammographisch als sternförmige, scharf oder unscharf begrenzte Verdichtung, mitunter mit lobulären Kalzifikationen.^{52, 195}

Intramammärer Lymphknoten: Oft im oberen, äußeren Quadranten gelegen, imponiert ein intramammärer Lymphknoten als kleine umschriebene Verdichtung mit typischer zentraler, dem Hilus entsprechender Strahlendurchlässigkeit.^{52, 150, 181, 195}

Papillome/Papillomatose: Mammographisch fällt ein Papillom als kleine noduläre Verdichtung oder Gangerweiterung auf, die zusätzlich mitunter erdbeerartige Kalzifikationen aufweist.^{52, 95, 195}

Hamartom: Dieses zeigt sich als glatt begrenzter Knoten mit unterschiedlicher Röntgendichte, das von einer dünnen Pseudokapsel umgeben sein kann, die aus verdrängtem Brustparenchym besteht.^{52, 95, 150}

Lipom: Im Mammogramm weist das Lipom das typische Bild eines röntgendurchlässigen Herdes mit etwa 1 mm dünner klar umschriebener röntgendichter Kapsel auf.^{52, 150, 181}

Fibroadenome: Diese zeigen sich im Mammogramm als meist glatt begrenzte, ovale, gelappte oder rundliche Verschattung mit scharfer Abgrenzung zur Umgebung oder einem Halosaum. Fibroadenome verkalken oft von der Peripherie aus, die Kalzifikationen sind fleckförmig, grobschollig, unregelmäßig strukturiert, aber scharf umrissen und sehr dicht, bei »alten« Fibroadenomen haben sie ausgedehnte »Popkorn«-Konfiguration.^{16, 52, 95, 150, 181, 184, 195}

Mastopathie: Entsprechend der vielfältigen Klinik der mastopathischen Veränderungen sind auch die mammographischen Erscheinungsbilder ausgesprochen vielgestaltig. Das klinische Bild der fibrozystischen oder proliferierenden Mastopathie kann völlig symptomlos sein, sich in zyklusabhängiger Mastodynie äußern, der Tastbefund reicht vom Eindruck vermehrter Gewebekonsistenz über einzelne oder multiple rundliche, elastische Knoten bis zur generalisierten klein- bis grobknotigen Transformation.⁹³ Das mammographische Erscheinungsbild der Mastopathie ist geprägt von Strukturveränderung und/oder Dichtevermehrung im Parenchym, Verkalkungen und Zysten.⁹³ Die Strukturveränderung und Dichtevermehrung im Parenchym wird auffällig als Strukturvergrößerung, klein- bis großfleckige Verschattungen, flächige oder diffuse Dichteerhöhung, verwaschene oder schwer abgrenzbare Strukturen, unruhige und unregelmäßige Strukturverdichtungen. Die Verkalkungen präsentieren sich als einzeln stehende, meist rundliche oder diffus verteilte symmetrisch auftretende punktförmige, monomorphe Mikroverkalkungen; Verkalkungen in Kalkmilchzysten; lobulär angeordnete Kalkgruppen; daneben auch uncharakteristische unscharf

begrenzte, polymorphe und suspekta längliche, ausgußförmige Verkalkungen in segmentaler Anordnung.^{52, 93} Einzelne Zysten stellen sich dar als runde oder ovale Verdichtungen mit mehr oder weniger gut abgrenzbarem Rand, manchmal mit Halosaum,⁹³ mitunter weisen sie eierschalenartige Verkalkungen auf. Sedimentiertes Kalzium in den Zysten führt in der kraniokaudalen Aufnahme zu verstreuten amorphen Kalkschatten, in den seitlichen Bildern manchmal zu dem typischen Teetassenphänomen.^{16, 52, 184} Multiple Zysten führen zu einem generalisierten nodulären Muster.¹⁸¹

2.4.4.5.2. DCIS

Beim Duktalen Carcinoma in situ muß zwischen den Comedo- und den Non-Comedo-Formen unterschieden werden. Charakteristisches mammographisches Korrelat des DCIS (95%)⁶⁶ sind Mikrokalzifikationen, in 65–85% liegen sie als einziger Befund vor,^{11, 107} in bis zu 25%^{11, 107} sind sie kombiniert mit einer Weichteilverdichtung, selten (8–10%) zeigt sich das DCIS als mammographische Verdichtung ohne Mikrokalk.^{11, 96, 107} Bei der Comedo-Form des DCIS handelt es sich dabei um die typischen duktaalen Verkalkungen: in 78%^{11, 96} linienförmige, bizarre, stark polymorphe, grobgranuläre Mikrokalzifikationen, Ausgußformen der kleinen Milchgänge mit v- und y-Verzweigungsfiguren, dreieckige Gruppenmuster mit zur Mamille hin orientierter Spitze, die mit einer bis zu 80% hohen Spezifität auf ein DCIS hinweisen.^{18, 101} Bei den Non-Comedo-Formen finden sich dagegen eher (53%)^{11, 96} feingranuläre, punktförmige, eher monomorphe Mikrokalzifikationen, die nur in 5–20% auf eine maligne Veränderung aufmerksam machen.^{16, 96, 101} Selten manifestiert sich das DCIS als sternförmige (10%) oder unregelmäßig begrenzte Verdichtung (5–10%), mit oder ohne begleitende Verkalkung.⁹⁶ Die Comedo-Formen weisen in 88% Mikrokalzifikationen auf, die Non-Comedo-Formen nur in 50%.¹⁹⁰ Dabei entspricht die mammographische Ausdehnung der Mikrokalzifikationen bei den Comedo-DCIS-Formen in etwa der histologischen Ausdehnung, die Non-Comedo-DCIS sind jedoch oft größer als das mammographisch auffällige Areal.^{101, 190}

2.4.4.5.3. LCIS

Das Lobuläre Carcinoma in situ macht sich in der Mammographie nicht bemerkbar. Werden mammographisch auffällige Befunde histologisch untersucht und findet sich dabei ein LCIS, sind meistens begleitende benigne oder maligne Veränderungen die Ursache für den mammographischen Befund.⁹⁶

2.4.4.5.4. Invasiv duktales Karzinom

Das invasiv duktaale Karzinom kann sich hinter nahezu jeder mammographischen Veränderung verbergen. Meistens wächst es eher herdförmig als diffus und präsentiert sich dann im Mammogramm als sternförmige Verdichtung⁵² oder Verdichtung mit glatter oder unscharfer Begrenzung.⁹⁷ Die Röntgendichte ist in der Mehrzahl der Fälle höher als Fett- oder Drüsengewebe, gleiche oder geringe Röntgendichte schließen ein invasiv duktaales Karzinom aber nicht aus. Auch Mikroverkalkungen sind in 20–40% mammographisches Korrelat⁹⁷ und gleichen dann im Aussehen den beim DCIS beschriebenen. Mikrokalk kann isoliert auftreten oder in Verbindung mit einer umschriebenen Verdichtung. Indirekt machen sich invasiv duktaale Karzinome durch Architekturstörung bemerkbar, durch asymmetrische Dichteerhöhung, durch Hautverdickung, Haut- oder Mamillenretraktion, Größenzunahme eines Herdes oder auch Größenabnahme bei Fibrosebildung um einen Karzinomknoten.⁹⁷ Von 235 invasiv duktaalen Karzinomen, die Newstead 1992 auf ihr mammographisches Korrelat hin untersuchte, waren 19% (19%) als sternförmige Verdichtung (mit Mikrokalk), 22% (11%) als unscharf begrenzte Verdichtung (mit Mikrokalk), 1% als scharf begrenzter Herd, 9% als Mikrokalk allein, 3% (4%) als asymmetrische Verschattung (mit Mikrokalzifikationen), 3% (2%) als Architekturstörung (mit Mikrokalk), 3% als diffuse Abweichung vom Normalbefund oder einzelner dilatierter Milchgang aufgefallen, in 1% bestand kein mammographisches Korrelat. Insgesamt waren in 45% Mikrokalzifikationen vorhanden. Die Röntgendichte des Karzinoms war in 17% gleich oder geringer als das übrige Parenchym, in 83% höher.¹⁴⁴

2.4.4.5.5. Invasiv lobuläres Karzinom

Das invasiv lobuläre Karzinom wird in der Mammographie als sternförmige, manchmal unscharf begrenzte herdförmige Verdichtung von ähnlicher oder sogar geringerer Röntgendichte¹⁴⁴ wie das umgebende Drüsengewebe, selten als rundliche herdförmige Verdichtung auffällig.^{52, 97} Aufgrund des meist diffusen Wachstums sind die mammographischen Zeichen oft subtil, es besteht nur ein kleiner oder gar kein sichtbarer zentraler Tumornidus, öfter zeigen sich nur indirekte mammographische Zeichen wie asymmetrische Verdichtung oder Architekturstörung. Dementsprechend hoch ist die Gefahr, das invasiv lobuläre Karzinom in der Mammographie zu übersehen. Auch Mikrokalkifikationen sind eher selten vorhanden, und gehen dann auf ein begleitendes DCIS oder benachbarte mastopathische Veränderungen zurück.⁹⁷ Verglichen mit anderen histologischen Formen des Mammakarzinoms wird das invasiv lobuläre Karzinom häufiger als sternförmige Verdichtung (16–53%), schlecht begrenzte Verdichtung (7–22%), asymmetrische Dichteerhöhung (19–27%) oder Architekturstörung (18–30%) auffällig, seltener als Mikrokalk (0–24%) oder gut umschriebener Rundherd (0–1%). In 8–16% ist das Mammogramm unauffällig. Sekundäre mammographische Malignitätszeichen (31%)⁹⁸ wie Haut- (25%) oder Mamillenretraktion (26%) treten dagegen relativ häufig auf.^{98, 120, 135} Deutlich häufiger als andere Mammakarzinome ist das invasiv lobuläre Karzinom nur in einer oder zwei von drei mammographischen Ebenen zu erkennen.^{98, 144}

2.4.4.5.6. Sonstige invasive Karzinome

Medulläre, muzinöse, tubuläre und papilläre Mammakarzinome werden im Mammogramm überdurchschnittlich häufig als gut begrenzte,⁵² eher benigne aussehende, rundliche Verdichtung auffällig, die am Rand in unterschiedlichem Maße Lobulationen aufweist.^{52, 97} Mitunter findet sich ein partielles oder gar totales Halozeichen.^{97, 137} Verkalkungen finden sich höchstens beim papillären oder tubulären Karzinom, praktisch nie beim medullären oder muzinösen.⁹⁷

2.4.5. Ultraschall

2.4.5.1. Einführung

Die Sonographie ist die derzeit wichtigste bildgebende Ergänzungsmethode in der Mammadiagnostik. Indikationen zum Einsatz der Sonographie sind derzeit die Erkennung von Zysten, die Beurteilung solider Läsionen in mammographisch dichtem Gewebe sowie die sonographisch gesteuerte präoperative Markierung oder Biopsie.^{89, 209} Es gibt allerdings viele Überlappungen zwischen benignen und malignen Veränderungen im sonographischen Erscheinungsbild. Die Sonographie spielt deshalb eine untergeordnete Rolle bei der Früherkennung, da die Sensitivität bei kleinen, nicht palpablen, präinvasiven Karzinomen gering ist.^{89, 209} Während laut zweier Studien in der Mammographie 97% bzw. 94% aller Karzinome entdeckt werden, sind nur 58% bzw. 64% sonographisch auffällig.¹⁷⁰ Benutzt werden handgehaltene Linearschallköpfe mit einer optimalen Frequenz ab 7,5 MHz.⁹⁹ Die Patientin wird in Rückenlage untersucht, den jeweiligen Arm nach oben und den Körper leicht zur Gegenseite gedreht, mit ausreichend Gel, leichter Kompression, die Untersuchung wird immer in zwei Ebenen durchgeführt, bei Herdbefunden werden deren Mobilität und deren Komprimierbarkeit zusätzlich geprüft.⁸⁹ Ein sonographischer Normalbefund zeichnet sich aus durch die Abwesenheit eines Herdbefundes, durch eine der Kutis entsprechende gleichmäßig reflexogene Doppellinie von 2–3 mm, einen ungestörten subkutanen und retromammären Fettsaum sowie einen echoreichen Drüsenkörper, der von echoarmen Fettläppchen durchzogen sein kann.⁸⁹ Generell gilt: Die meisten Karzinome sind echoarm. Kleine oder präinvasive Karzinome können aber auch echoreich sein. Fett ist im allgemeinen echoarm. Drüsengewebe und mastopathisches Gewebe ist meist, aber nicht immer, echoreich. Daraus lässt sich folgern, daß echoarme Karzinome in mastopathischem, homogen echoreichem Gewebe gut erkennbar sind, echoarme Karzinome in fettreichem, also ebenfalls echoarmem Umgebungsgewebe eher schlecht erkennbar sind. Die Domäne der Ultraschall-diagnostik ist also die Abklärung von Herdbefunden in mastopathischem mammographisch dichtem Gewebe. Die Sonographie sollte dabei immer in Korrelation mit der Mammographie beurteilt wer-

den. Ein mammographischer oder klinischer Malignitätsverdacht kann durch einen unauffälligen sonographischen Befund nicht widerlegt werden.⁸⁹

2.4.5.2. Kriterien sonographischer Herdbeurteilung

Sonographische Herdbefunde müssen anhand folgender Kriterien untersucht und beurteilt werden: Kontur, Umgebungsreaktion, Schallabsorptionsverhalten, Binnenechostruktur, Lage, Komprimierbarkeit und Verschieblichkeit. Ist die Kontur unregelmäßig (Malignom, Fibroadenom, Papillom) oder glatt (eher benigne), oval mit Ausrichtung parallel zum Schallkopf (Fibroadenom), rund oder gelappt glatt (Fibroadenom, Karzinom, Metastase)?⁸⁹ Besteht die Umgebungsreaktion aus einem echoreichen Umgebungssaum um einen echoarmen Herd oder fällt erhöhte Echogenität der über dem fraglichen Befund liegenden Subkutis auf, ist dies stark malignitätsverdächtig.⁸⁹ Schallschatten hinter der gesamten oder einem Teil der fraglichen Läsion weisen auf ein Malignom hin, ein verkalktes Fibroadenom oder eine verkalkte Ölzyste. Eine indifferente Schallabsorption oder Schallverstärkung schließen ein Malignom nicht aus. Eine gute und homogene Schallverstärkung ebenso wie dünne seitliche Schallschatten sprechen für einen benignen Befund. Benigne Befunde weisen eher eine homogene Binnenechostruktur auf, einen ovalen und parallel zum Schallkopf liegenden Befund und sind gut komprimierbar und gut verschieblich. Befunde mit inhomogener Binnenechostruktur, die senkrecht zum Schallkopf liegen und schlecht komprimierbar oder schlecht verschieblich sind, sind malignitätsverdächtig.⁸⁹

2.4.5.3. Das invasive Mammakarzinom in der Sonographie

Das invasive Mammakarzinom zeigt sich sonographisch typischerweise als echoarme Raumforderung. Diese ist gut erkennbar in echoreichem Drüsengewebe, schwierig erkennbar in echoarmem Fettgewebe, sofern kein deutlicher echoreicher Randsaum oder Schallschatten weitere Hinweise gibt. Einschränkend muß ergänzt werden, daß immerhin etwa 10% der Karzinome, und vor allem Frühkarzinome und Karzinomata in situ, echoreich sind, sich von mastopathischem Gewebe also nicht unterscheiden lassen. Die Begrenzung eines invasiven Karzinoms ist eher unregelmäßig. Es gibt jedoch auch glatt begrenzte Befunde bei nodulär wachsenden Karzinomen. Ein starkes Indiz für ein Karzinom ist ein echoreicher Randsaum, der der Infiltrationszone im Umgebungsgewebe entspricht. Stellt sich eine Läsion im Sono höher als breit dar, orientiert sie sich also in die Tiefe, ist dies malignitätsverdächtig, ebenso eine inhomogene Binnenstruktur.⁹⁷ Ein zentraler Schallschatten oder ein exzentrischer Schatten kann auf ein Malignom hinweisend sein, findet sich jedoch auch bei verkalkten oder fibrosierten Fibroadenomen. Im ersteren Fall entsteht der Schallschatten durch die Absorption des Schalles im fibrotischen Karzinomgewebe. Einige duktale, medulläre oder muzinöse Karzinome weisen eine dorsale Schallverstärkung auf. Ein Schallschatten ohne Herdbefund kann das sonographische Korrelat eines diffus wachsenden Karzinoms, aber auch einer Mastopathie sein. Eine Architekturstörung stellt sich im Sono als Unterbrechung des zum Schallkopf parallel verlaufenden Drüsenkörpers durch echoarme Strukturen dar, die nicht Fettläppchen entsprechen, ebenso durch eine Unterbrechung des subkutanen Fettsaums durch echoreichere Strukturen. Bei einem Karzinom ist die durch Druck zu testende Elastizität eher vermindert, ebenso die Verschieblichkeit zum Umgebungsgewebe. In der Sonographie gibt es wie in der Mammographie sekundäre Malignitätszeichen: Verdickung, Verkürzung von Cooper-Ligamenten, lokale oder diffuse Hautverdickung, Hautinfiltration, erkennbar durch Unterbrechung der echoreichen Begrenzung zwischen Kutis und echoarmer Subkutis.⁹⁷

2.4.5.4. Präinvasive Veränderungen in der Sonographie

Das DCIS besitzt kein typisches sonographisches Erscheinungsbild. Es ist meist nicht zu unterscheiden von normalem oder mastopathischem Drüsengewebe. Selten fällt es auf durch kräftige Echos oder erweiterte, echoarme Gangstrukturen. Die Sonographie hat also wenig Bedeutung für die Diagnose des DCIS.

Ebenso besitzt das LCIS keinerlei sonographisches Korrelat.⁹⁶

2.4.5.5. Benigne Veränderungen in der Sonographie

Die fibrozystische Mastopathie stellt sich in der Sonographie typischerweise dar als homogen echo-dichter Drüsenkörper, durchsetzt von Zysten, ektatischen Gängen, tubulären, seltener nodulären echoarmen Strukturen, die den Drüsenkörper durchziehen und periduktaler Fibrose oder Adenose entsprechen, selten als ganz oder teilweise homogen echoarmer Drüsenkörper. Mitunter finden sich echoarme Herde und/oder Schallschatten, was die Differentialdiagnose zu malignen Veränderungen erschwert.⁹³

Zysten jedoch weisen ein charakteristisches sonographisches Erscheinungsbild auf: Sie sind rund oder oval, echofrei, glatt begrenzt und haben eine starke dorsale Schallverstärkung. Manchmal sind feine Schallschatten an den Seitenrändern zu erkennen. Zysten sind elastisch und gut komprimierbar. Zusätzliche Sicherheit geben Zystenpunktion, ggf. Pneumozystographie.^{52, 93}

Fibroadenome stellen sich als ovale Knoten dar, die sich parallel zum Schallkopf ausrichten, sind glatt begrenzt, weisen manchmal zarte Seitenwandschatten auf, homogene Binnenechos, eine gute Schalltransmission mit dorsaler, homogener Schallverstärkung, gute Kompressibilität, sehr gute Verschieblichkeit. Mitunter haben sie grobschollige Kalzifikationen, die sich echoreich darstellen.⁵² Seltener sind sie grob gelappt, echogen, weisen Konturunregelmäßigkeiten oder inhomogene Binnenechos auf oder haben einen dorsalen Schallschatten.⁹⁵

2.4.6. Kernspintomographie

Die jüngste diagnostische Methode ist die Kernspintomographie unter Verwendung des Kontrastmittels Gadolinium-DTPA. Ihre Sensitivität liegt – zusammen mit der Mammographie – bei über 90%, allerdings ist die Spezifität gering (etwa 50%).^{90, 209} Deshalb und aufgrund des hohen Zeit- und Finanzaufwandes ist die Indikation zur KM-MRT eng zu stellen. Auf keinen Fall eignet sie sich als Screeningmethode. Zur Zeit wird sie zur Differenzierung zwischen narbigen und karzinomatösen Läsionen bei brusterhaltend voroperierten und/oder bestrahlten Patientinnen eingesetzt, zur Abklärung von verdächtigen Befunden nach Prothesenimplantation oder Implantatdefekten, in der Diskussion ist der Einsatz beim Ausschluß multizentrischer Tumorherde bei geplanter BET bei mammographisch und sonographisch schwer beurteilbarer Brust und bei Primärtumorsuche bei axillären Metastasen ohne Hinweis auf Primärtumor.^{90, 209} Nie wird die KM-MRT alleine eingesetzt, immer muß das Ergebnis zur Mammographie in Beziehung gesetzt werden.⁹⁰ Ausschlusskriterien sind Herzschrittmacher, manche künstlichen Herzklappen, Gefäßclips im ZNS, ggf. auch woanders, sowie Gelenksprothesen. Klaustrophobie kann ein MR schwierig bis unmöglich machen.⁹⁰ Die Untersuchung wird möglichst in der ersten Zyklushälfte durchgeführt, da sonst zu viele falsch positive Befunde resultieren. Sie wird in Bauchlage vorgenommen. Die Brust wird vor und nach i.v. Injektion von Gadolinium-DTPA in dünnen Schichten abgebildet. Die Anreicherung erreicht meist schon nach 1 bis 3 Minuten ein Maximum, nach 3 bis 5 Minuten geht die Signalintensität bereits wieder zurück.⁹⁰ Fett stellt sich primär mäßig signalintensiv dar, alle drüsigen und duktalem Elemente und fibröses Bindegewebe sind signalarm. Nach KM-Injektion reichern Drüsen-, Fett- und Bindegewebe nicht an.⁹⁰ In Arealen ohne Anreicherung befindet sich mit hoher Sicherheit kein invasives Karzinom. Areale mit starker und rascher Kontrastmittel-Anreicherung sind suspekt,¹⁷⁰ typisch für ein invasives Karzinom sind unregelmäßige Begrenzung, oder die stärkere und frühzeitigere Anreicherung in der Peripherie eines Herdes als Ausdruck der zellreichen Wachstumszone eines Karzinoms.⁹⁷ Mittelgradige oder langsame Anreicherung kann Ausdruck benigner Veränderungen wie Mastopathie oder auch von in-situ-Karzinomen sein.¹⁷⁰ Deren Differenzierung ist im MR sehr unsicher. Die Unterscheidung zwischen älterem Narbengewebe und einem invasiven Karzinom gelingt dagegen sehr zuverlässig: Narbengewebe reichert nicht an.¹⁷⁰ Mikrokalk wird im MR nur unzureichend dargestellt, Komedo-DCIS imponiert durch frühe und starke Anreicherung wie invasive Karzinome, Non-Komedo-DCIS dagegen reichert nur langsam und mäßig an. Zur Diagnostik von präinvasiven Veränderungen ist das MR also nur bedingt geeignet.^{11, 96} Mastopathische Veränderungen sind signalarm und reichern meist auch nach Kontrastmittelgabe wenig an. Bei proliferierenden Veränderungen kommt es mitunter zu diffus verteilter oder auch herdförmiger Anreicherung, die allerdings langsamer ist als bei Malignomen und sich zyklusabhängig

verändert.⁹³ Zysten stellen sich im Nativ-MR als glatt konturierte Herde mit niedriger Signalintensität dar, die auch nach Kontrastmittelgabe nicht anreichern.⁹⁴

2.4.7. Transkutane Biopsiemethoden

Als diagnostischer Zwischenschritt zwischen den oben beschriebenen bildgebenden Verfahren und der operativen Exstirpation stehen die Feinnadelaspirationsbiopsie und die Stanz- und Drillbiopsie als invasive Methoden zur Verfügung. Bei der Feinnadelaspirationsbiopsie (FNA) wird mit einer dünnen Nadel ein verdächtiges Areal punktiert und Zellen aspiriert. Damit ist jedoch nur eine zytologische Untersuchung möglich, da die Zellen aus ihrem Gewebeverband herausgerissen werden, eine histologische Aussage kann nicht getroffen werden. Falsch negative Befunde können durch Aspiration von nicht repräsentativem Material resultieren oder durch Interpretationsfehler durch den Zytologen. Eine Differenzierung zwischen präinvasiven und invasiven Veränderungen ist nicht möglich. Die Sensitivität der FNA wird für größere palpable Befunde mit 53 bis 99% angegeben, die Spezifität zwischen 96 und 100%, für nicht tastbare mammographisch oder sonographisch auffällige Herde liegt die Sensitivität bei 71 bis 100%, die Spezifität bei 91 bis 100%.⁹¹ Allerdings gelten diese Zahlen für spezialisierte Zentren und für ein präselektioniertes Patientengut, sind also nicht ohne weiteres übertragbar.⁹¹ Bei der Stanzbiopsie oder Drillbiopsie werden hingegen kleine Gewebszylinder zur histologischen Beurteilung gewonnen. Stereotaktisch gesteuerte Stanzbiopsien erreichen eine Sensitivität von 85 bis 97% und Spezifität von bis zu 99% oder sogar 100%.⁹¹ Bedingung sind allerdings mehrfache Stanzen mit dicken Nadeln. Trotz der hohen Sensitivität und Spezifität wird man malignitätsverdächtige Befunde exzidieren. Indikationen für die FNA und Stanzbiopsie sind die Sicherung von wahrscheinlich gutartigen Herdbefunden, großen, klinisch suspekten Tastbefunden vor einem geplanten Downstaging oder bei alten oder eingeschränkt OP-fähigen Patientinnen die Einsparung der Schnellschnittuntersuchung.^{91, 209} Als Kontraindikation sind eigentlich nur Gerinnungsstörungen zu werten, Nebenwirkungen sind Schmerzen, Blutung und vasovagale Reaktionen.⁹¹ Als Biopsiematerialien werden zur FNA Nadeln von 21–23 Gauge benutzt, ggf. mit einem Handgriff, der einen Unterdruck erzeugen kann, zur Stanzbiopsie 14-Gauge-Nadeln mit automatischer Biopsie-Pistole, zur Drillbiopsie eine Bohrkanüle an einer Bohrmaschine. An Lokalisationstechniken sind verfügbar: bei Tastbefunden eine Punktion ohne Steuerung durch Bildgebung, bei nicht palpablen Befunden die sonographische oder MR-tomographische Steuerung oder die mammographische Stereotaxie.⁹¹

2.4.8. Diagnostische Tumorexstirpation mit oder ohne präoperative Markierung

Haben alle anderen diagnostischen Methoden den Verdacht einer malignen Veränderung nicht ausräumen können, wird eine diagnostische Tumorexstirpation durchgeführt werden. Dies ist die einzige Methode mit einer richtig-positiven Rate von 99,8%.¹⁷⁴ Befunde, die nicht palpabel sind, sondern nur in der Mammographie, in der Sonographie oder in der Kernspintomographie auffällig sind, müssen präoperativ markiert werden, damit der Operateur das richtige Areal entfernen kann. Für diese präoperative Markierung gibt es mehrere mögliche Lokalisationsmethoden: Bei der Freihand-Lokalisation schätzt der Radiologe – der meist die präoperative Markierung vornimmt – anhand von Mammographien in zwei Ebenen den Sitz der Läsion in der Brust ab, bringt eine Nadel oder einen Markierungsdraht ein und überprüft sodann die richtige Lage anhand neuer Bilder. Ist der fragliche Befund nur sonographisch auffällig, wird unter sonographischer Kontrolle das Lokalisationsmaterial eingebracht. In den seltenen Fällen, wo die Veränderung nur im MRT verdächtig erschien, wird unter MR-Kontrolle vorgegangen. Schließlich gibt es die mammographische Lokalisation mittels Kompressionsplatte, bei der eine gelochte Kompressionsplexiglasplatte die Brust umfängt, dann ein Bild gemacht wird, und anhand der mit abgebildeten Befundkoordinaten die Platzierung einer Nadel erleichtert wird. Mit gleicher Genauigkeit kann durch die stereotaktisch gesteuerte Lokalisation der Befund markiert werden. Dabei wird bei sitzender oder in Seitenlage liegender Patientin die Brust mit einem gefensterten Tubus komprimiert, sodann zwei Zielaufnahmen angefertigt, indem die Röhre um +15° und -15° aus der Ursprungsrichtung gekippt wird und anschließend anhand dieser zwei Bilder und der entsprechenden Verschiebung der Läsion die Lage

in der Brust durch das Gerät errechnet, markiert und durch Kontrollaufnahmen bestätigt. Der Zeit- und Geräteaufwand dieser beiden letzteren Methoden ist größer, aber auch ihre Genauigkeit. Als Lokalisationsmaterialien werden verwendet: Farbstoffmarkierung mit 0,2–0,3 ml Patentblau zusammen mit Röntgenkontrastmittel, Kohlelösung oder ein Markierungsdraht.^{92, 209} Waren Mikroverkalkungen die einzigen verdächtigen Hinweise und wurden diese markiert, ist eine intraoperative Präparatradiographie vonnöten, um die komplette Entfernung des verdächtigen Areals überprüfen und dokumentieren zu können.²⁰⁹

Die operative Tumorexstirpation sollte von einem kosmetisch günstigen Schnitt aus erfolgen. Da die Mehrzahl der zu exzidierenden verdächtigen Befunde sich als benigne herausstellt, ist ein möglichst wenig traumatisches Vorgehen wichtig.¹⁷⁴ Es empfiehlt sich, bei sitzender Patientin die Inzision zu markieren. Kosmetisch am besten sind bogenförmige Hautschnitte, im kaudalen Anteil der Brust ist aber auch eine radiäre Schnittführung möglich. Der Schnitt sollte möglichst über der fraglichen Veränderung liegen, während die Markierungsnadel die Läsion manchmal von einer anderen Eintrittsstelle aus erreicht.¹⁷⁴ Die Operation wird bei liegender Patientin durchgeführt, möglich sind sowohl Vollnarkose als auch Lokalanästhesie. Nach der üblichen Desinfektion und sterilem Abdecken, Hautschnitt und Blutungskontrolle arbeitet sich der Operateur durch scharfe Präparation bis zum verdächtigen Areal vor.¹³⁰ Auch bei primär nicht palpablen Befunden ist ein Herd intraoperativ oft palpabel. Kleine Mikrokalzifikationen allerdings sind auch intraoperativ nicht zu erfassen. Hier ist die radiologische Markierung das einzige Hilfsmittel zur Orientierung.¹⁷⁴ Das verdächtige Areal wird nun exzidiert, die Lage in der Brust durch Hautfäden markiert und das Gewebe ggf. zur Präparatradiographie und/oder zur Schnellschnittuntersuchung geschickt. Die Wunde wird auf Blutungsquellen hin untersucht und subtile Blutstillung durchgeführt. Wenn die Präparatradiographie die komplette Exzision bestätigt und ev. vom Pathologen anhand der Schnellschnittuntersuchung tumorfreie Randzonen gemeldet werden, darf die Wunde verschlossen werden. Zeigt die Präparatradiographie eine inkomplette Exzision des verdächtigen Areals, muß nachreseziert werden und das Nachresektat wiederum einer Präparatradiographie unterzogen werden, bis die komplette Exzision gesichert ist. Zum Wundverschluß können die Ränder der Wundhöhle ggf. mit resorbierbaren Fäden lose adaptiert werden, kann eine Wunddrainage eingelegt werden, dann wird die Haut durch Naht verschlossen und ein Kompressionsverband angelegt.^{130, 174} Eine Schnellschnittuntersuchung ist allerdings bei einem kleinem Gewebestück oder nicht palpablem Präparat nicht zu empfehlen, da bei der Aufarbeitung entscheidende Areale übersehen werden können. Hier ist eine Paraffineinbettung sinnvoller.^{47, 174}

2.5. Therapie

2.5.1. Einführung

In der Therapie des Mammakarzinoms ergänzen sich operative Therapie, Strahlentherapie und Chemo- und/oder Hormontherapie. In der potentiell kurablen – adjuvanten – Situation dient die Operation der lokalen Entfernung allen Tumorgewebes, die postoperative Strahlentherapie soll nach der brusterhaltenden Operation eventuell verbliebene einzelne Tumorzellen an den Resektionsrändern sowie okkulte Tumorherde in der Rest-Brust eliminieren und damit das Rezidivrisiko senken, während eine adjuvante systemische Chemotherapie und/oder Hormontherapie bereits sich im Blutkreislauf oder anderen Organen befindliche Tumorzellen abtöten respektive sie an der Vermehrung hindern soll. Beim metastasierten Mammakarzinom ist die Therapie palliativ, Ziele sind Lebensverlängerung und vor allem Erhalt oder Wiederherstellen möglichst hoher Lebensqualität. Eine Operation soll dann lokale Komplikationen wie Exulzeration verhindern, Strahlentherapie wird zur Schmerzlinderung bei Knochenmetastasen eingesetzt, Chemo- und Hormontherapie werden so dosiert, daß ein möglichst großer Effekt auf die Tumorzellen bei möglichst wenig Nebenwirkungen und damit Einschränkung der Lebensqualität erzielt werden kann.

2.5.2. Operative Therapie

Ziele der – adjuvanten – operativen Therapie sind also die sichere lokale Tumorkontrolle und die möglichst sichere Verhütung lokaler Rezidive bei möglichst gutem kosmetischem Ergebnis.¹⁷ Insgesamt ist heute in zwei Dritteln aller Fälle eine brusterhaltende Operation möglich.¹⁷ Folgende operative Verfahren sind üblich: die Tumorexstirpation (= Tumorektomie, Tylektomie oder Lumpektomie), die Segmentresektion, die Quadrantektomie, die subkutane Mastektomie und die modifizierte Radikaloperation nach Patey. Die axilläre Lymphonodektomie wird ebenfalls in unterschiedlicher Ausdehnung durchgeführt. Zur Wiederherstellung der Brust nach brusterhaltender Therapie sind lokale Lappenplastiken oder eine beidseitige Reduktionsplastik möglich. Nach Mastektomie kann die Brust mit einem künstlichen Implantat aus Silikon, Kochsalz oder Hydrogel rekonstruiert werden, mit einem M. latissimus dorsi-Lappen oder einem sogenannten TRAM-flap.⁶⁸

2.5.2.1. Brusterhaltende Operationstechniken

Operationsverfahren der Brusterhaltenden Therapie (BET) sind Tumorexstirpation, Segmentresektion und Quadrantenresektion. Bei der Tumorexstirpation wird der Tumor mit einem schmalen Saum gesunden Mammagewebes entfernt. Bei der Segment- und Quadrantenresektion wird insgesamt mehr Gewebe entfernt, und zwar, je nach Abstand des Tumors von der Haut und von der Pectoralisfaszie, zusammen mit einer Hautspindel oder dem darunterliegenden Faszienanteil. Je nach Lokalisation des Tumors muß die axilläre Lymphonodektomie von einem getrennten Hautschnitt aus durchgeführt werden. Die Entfernung des Tumors im Gesunden wird meist sofort in einer Schnellschnittuntersuchung überprüft; um die Richtung einer etwaigen Nachresektion bestimmen zu können, wird das resezierte Gewebe ventral und kranial mit unterschiedlichen Fäden markiert. Erfolgt die Tumorexstirpation aufgrund einer nicht palpablen mammographischen Veränderung, ist die präoperative Markierung mittels Blaufärbung oder eines Drahtes nötig, die Entfernung des richtigen Areals in ausreichender Ausdehnung wird durch Präparatradiographie bestätigt.^{17, 47, 63, 64, 79} Der Anteil brusterhaltender Operationen ist in den letzten beiden Jahrzehnten kontinuierlich gestiegen, mittlerweile werden gut zwei Drittel aller Mammakarzinome brusterhaltend operiert. Zur Zeit gelten als absolute Kontraindikationen gegen die BET nur noch eine auch bei mehrmaliger Nachresektion inkomplette Tumorentfernung, ein multizentrisches Karzinom, das inflammatorische Karzinom und eine ausgedehnte Lymphangiosis carcinomatosa, nicht möglich ist sie bei ausgedehnter Infiltration von Haut und Muskulatur sowie bei Ablehnung durch die Patientin. Bei ungünstigem Größenverhältnis zwischen Tumor und Brust ist möglicherweise eine Mastektomie ohne oder mit Rekonstruktion die kosmetisch bessere Variante. Nach BET sollte in jedem Fall eine Radiatio erfolgen. Dadurch kann erwiesenermaßen das Rezidivrisiko gesenkt werden. Derzeit wird

in Studien überprüft, ob in wenigen ausgewählten Fälle auf eine postoperative Radiatio verzichtet werden kann. Insgesamt ist das Risiko eines Lokalrezidivs höher, je näher der Resektionsrand am Tumor liegt, je höher die intraduktale Komponente ist, je höher das Grading ist.^{17, 47, 100, 108, 117, 151, 166}

2.5.2.2. Subkutane Mastektomie

Nur der Vollständigkeit halber erwähnt sei die subkutane Mastektomie, bei der möglichst große Anteile des Drüsengewebes entfernt werden, die Haut jedoch belassen wird. Ggf. wird eine subkutane oder retropektorale Prothese implantiert. Bei der Therapie des Mammakarzinoms wird die subkutane Mastektomie nie angewendet, Indikationen sind die Gynäkomastie sowie selten bei der Frau das ausgedehnte Lobuläre Carcinoma in situ oder eine Mastopathie mit Atypien. Allerdings wird bei der subkutanen Mastektomie nicht das komplette Drüsengewebe entfernt, das Risiko eines später auftretenden Mammakarzinoms kann also nicht vollständig ausgeschaltet werden.^{17, 63}

2.5.2.3. Modifizierte radikale Mastektomie

In etwa 30% ist ein brusterhaltendes Vorgehen in der Therapie des Mammakarzinoms nicht möglich, hier wird eine modifizierte radikale Mastektomie durchgeführt. Dabei wird die Brustdrüse unter Mitnahme der Faszie des M. pectoralis major sowie der Areola und Mamille und eines spindelförmigen Hautareals vollständig entfernt, der M. pectoralis major selbst wird immer, der M. pectoralis minor meist erhalten. Bei Infiltration des Tumors in die Pectoralisfaszie oder in den M. pectoralis major ist die Erweiterung der Operation mit teilweiser oder vollständiger Entfernung des M. pectoralis major möglich. Die modifizierte radikale Mastektomie beinhaltet eine axilläre Lymphonodektomie. Bei Patientinnen im Senium wird oft auf diese verzichtet, und nur eine einfache Mastektomie durchgeführt.^{17, 64, 108}

2.5.2.4. Axilläre Lymphonodektomie

Die axilläre Lymphonodektomie wird im Rahmen der modifizierten radikalen Mastektomie oder – einzeitig oder zweizeitig – zusammen mit einer brusterhaltenden Tumorexstirpation durchgeführt. Es handelt sich dabei im wesentlichen um eine diagnostische Maßnahme, Vorgehen und Ausmaß wurden bereits im Kapitel »2.3.2.3.3. Lymphknotenstatus« beschrieben.

2.5.2.5. Plastische Chirurgie der Brust

Mittlerweile existieren eine Vielzahl von plastisch-chirurgischen Techniken in der Mammakarzinomchirurgie. Entsteht bei der BET ein deutlicher Defekt nach Tumorexstirpation, kann das fehlende Volumen durch subkutane Drüsengewebs-Rotationslappen ausgeglichen werden. Ein lokaler Haut-Drüsenlappen ist bei Resektion eines zentralen Tumors mit Mamille und Areola nötig. Größere Defekte im Rahmen der BET können durch einen Latissimus-Dorsi-Lappen gedeckt werden. Bei BET eines großen Tumors in einer großen Brust ist oft eine beidseitige Reduktionsplastik der kosmetisch beste Weg. Bei einer Mastektomie kann die Brust in gleicher Operation oder sekundär rekonstruiert werden. Bei der Rekonstruktion gibt es die Möglichkeiten der Prothesenimplantation oder der Verwendung von Eigengewebe, meist als Latissimus-Dorsi-Lappen oder als TRAM-flap.^{17, 68, 79}

2.5.3. Adjuvante Strahlentherapie

Unter adjuvanter Therapie werden all jene tumorwirksamen Maßnahmen subsumiert, die zusätzlich zur Operation zum Zeitpunkt der Primärtherapie zur Anwendung kommen – Radiatio, Chemotherapie, Hormontherapie –, und zwar in Abwesenheit klinisch oder paraklinisch nachweisbarer Fernmetastasen. Ziel der adjuvanten Therapie ist es, vermutete okkulte Mikrometastasen schon bei der Primärtherapie zu vernichten.^{17, 79, 161}

Nach brusterhaltender Operation eines Mammakarzinoms sollte die Brust einschließlich der Thoraxwand postoperativ bestrahlt werden. Eine Verminderung der Rezidivrate von 20–40% auf 5–10% ist in vielen Studien nachgewiesen worden.^{44, 54, 123, 206} Wahrscheinlich hat die postoperative Radiotherapie sogar positiven Einfluß auf die Überlebensrate.¹²² Frühestens 4 Wochen nach der Operation wird die gesamte Brust mit etwa 50 Gy und zusätzlich das ehemalige Tumorbett mit 10 Gy bestrahlt. Die Fraktionierung beträgt in der Regel 5x2 Gy wöchentlich.^{64, 123} Unter gewissen Umständen – große Tumoren, ausgedehnte Lymphangiosis carcinomatosa, massiver Lymphknotenbefall der Axilla oder Thoraxwandinfiltration – wird auch nach Mastektomie nachbestrahlt.^{64, 123} In diesem Fall erfolgt eine Thoraxwandbestrahlung mit einer Gesamtdosis von 50 Gy, wieder in einer Fraktionierung von 2 Gy täglich.¹²³

2.5.4. Adjuvante Hormontherapie

Östrogene fördern das Wachstum von Mammakarzinomzellen. Antiöstrogene, Gestagene, Androgene, Glukokortikoide, GnRH-Agonisten hemmen es. Die Hormontherapie des Mammakarzinoms beruht auf einer Hemmung des endogenen Östrogens. Grundsätzlich ist dies möglich durch Ovariectomie oder Radiomenolyse bei prämenopausalen Frauen, Hemmung der ovariellen Östrogenproduktion durch GnRH-Analoga, Antagonisierung des Östrogens durch Bindung von Antiöstrogenen an Östrogenrezeptoren oder eine Hemmung der Aromatase und Verhinderung der Umwandlung von Androstendion in Östrogene.^{17, 178}

Selten wird heute noch die Ovariectomie eingesetzt. Studien zur Wirksamkeit der GnRH-Analoga sind noch nicht abgeschlossen. Im Rahmen der Hormontherapie seit langem und bei sehr vielen Patientinnen verwendet wird das klassische Antiöstrogen, Tamoxifen, dessen Wirksamkeit zweifelsfrei erwiesen ist.

Tamoxifen wird in einer Dosierung von 20 mg/d über 5 Jahre gegeben. Der Effekt auf die Rezidivrate und die Überlebensrate sind nachgewiesen. Dieser Effekt ist größer bei rezeptorpositiven, lymphknotenpositiven Tumoren, Frauen über 50 Jahre, in der Postmenopause und bei einer Therapiedauer von 5 gegenüber 2 Jahren. Tamoxifen kann auch in Kombination mit einer Polychemotherapie gegeben werden, dabei kommt es zu einem additiven Effekt. Tamoxifen ist gut verträglich, an Nebenwirkungen sind zu verzeichnen: Hitzewallungen, Flüssigkeitsretention, Pruritus vulvae, Thrombopenie, Hyperkalzämie und Endometriumproliferation, bei Langzeitanwendung besteht ein gering erhöhtes Endometriumkarzinomrisiko, die Inzidenz eines kontralateralen Mammakarzinoms wird dagegen deutlich reduziert.^{17, 43, 45, 80, 161, 178}

2.5.5. Adjuvante Chemotherapie

Aufgrund der sich ergänzenden Wirkungsweisen hat sich die Polychemotherapie gegenüber der Monochemotherapie eindeutig durchgesetzt. Die am häufigsten verwendeten Chemotherapie-Schemata in der Therapie des Mammakarzinoms sind CMF (Cyclophosphamid, Methotrexat, 5-Fluorouracil) und EC bzw. AC (Epirubicin bzw. Adriamycin und Cyclophosphamid), seltener FEC bzw. FAC (5-Fluorouracil, Epirubicin bzw. Adriamycin und Cyclophosphamid).^{161, 178} Cyclophosphamid überträgt Alkylgruppen auf die DNS, worauf es zu Vernetzungsreaktionen zwischen DNS-Fäden mit zytotoxischer Wirkung kommt. Typische Nebenwirkung ist eine hämorrhagische Zystitis, deren Entstehungsrisiko durch die gleichzeitige Gabe von Mesna vermindert wird. Methotrexat ist ein Folsäureantagonist und blockiert den für die Biosynthese von Thymidin und Purinen wichtigen C1-Stoffwechsel. Spezifische Nebenwirkungen sind Knochenmarksuppression, Nephrotoxizität, Hepatotoxizität, Stomatitis und Diarrhö. 5-Fluorouracil stört als Pyrimidin-Analogon die DNA- und die RNA-Synthese, die Nebenwirkungen ähneln denen des Methotrexat. Anthracycline wie Epirubicin und Adriamycin schädigen die DNS und wirken kardiotoxisch.^{86, 178}

Möglichst bald nach der operativen Primärtherapie wird mit der Polychemotherapie begonnen. Beim klassischen CMF-Schema werden 500 mg/m² KOF Cyclophosphamid i.v. am Tag 1+8 zusammen mit 40 mg/m² Methotrexat i.v. am Tag 1+8 und 600 mg/m² 5-Fluorouracil i.v. am Tag 1+8 verabreicht. Dies wird in 6 Zyklen alle 4 Wochen wiederholt. Beim EC/AC-Schema bekommt die Patientin am Tag 1 600 mg/m² Cyclophosphamid i.v., 60 mg/m² Adriamycin oder 90 mg/m²

Epirubicin i.v., dies wird alle 3 Wochen in 4 Zyklen wiederholt.¹⁶¹ Von diesen Schemata gibt es diverse Variationen, die grundsätzliche Wirksamkeit sowohl auf die Rezidivrate wie auf das Gesamtüberleben sind in vielen Studien nachgewiesen worden.^{17, 43, 80}

Gehört die Patientin einer höheren Risikogruppe an – wie es der Befall von mindestens 4 axillären Lymphknoten impliziert –, sind möglicherweise sequentielle Chemotherapie-Gaben mit zunächst 4 Zyklen Adriamycin und dann 8 Zyklen CMF sinnvoll.¹⁶¹ Andere Alternativen für die Hochrisikogruppe sind eine adjuvante dosisintensivierte Chemotherapie oder die myeloablative Hochdosischemotherapie mit autologer Knochenmarktransplantation (KMT) oder peripherer Blutstammzelltransplantation (PBSZ). Bei der KMT wird Knochenmarkblut aus dem Beckenkamm entnommen. Bei der PBSZ werden nach Stimulation der Hämatopoese Stammzellen aus dem peripheren Blut gewonnen. Anschließend verabreicht man der Patientin die myeloablative Hochdosischemotherapie, um ihr danach ihre eigenen Stammzellen wieder zu verabreichen. So kann der dosislimitierende Faktor der Chemotherapie – die Myelosuppression – ausgeschaltet werden. Die Ergebnisse dieser neuen Therapieformen sind ermutigend, aber immer noch mit einer relativ hohen therapiebedingten Mortalität behaftet.^{36, 80}

Neue und noch nicht breit verwendete Chemotherapeutika sind das Toremifen, ein Antiöstrogen ganz ähnlich dem Tamoxifen, die Aromatasehemmer Anastrozol und Letrozol, die Taxane Paclitaxel und Docetaxel, sowie das Vinca-Alkaloid Vinorelbin, das Pyrimidinanalogon Gemcitabin und der HER2/neu-Antikörper Trastuzumab. Diese werden bisher vor allem in der metastasierten Situation verabreicht und sind zum Teil noch Gegenstand bewertender Studien.^{114, 161}

2.5.6. Stadienadaptierte Therapie des Mammakarzinoms

2.5.6.1. DCIS

Die Diskussion über die optimale Therapie des DCIS ist weiter im Fluß.^{11, 17, 53, 57, 66, 67, 77, 79, 116, 152, 167, 173, 190} Der Heterogenität der Veränderung trägt die 1995 von Silverstein vorgestellte Van Nuys-Klassifikation Rechnung, die das DCIS anhand der Parameter Nukleäres Grading und Vorhandensein von Nekrosen in drei Gruppen aufteilt, die deutlich unterschiedliche Rezidivraten aufweisen.¹⁹¹ 1996 schließlich folgte der Van Nuys Prognostic Index (VNPI), bei dem die Parameter Ausdehnung des DCIS (bis 15 mm, 16–40 mm, über 41 mm), Abstand zum Exzisionsrand (mindestens 10 mm, 1–9 mm, unter 1 mm) und Van Nuys-Klassifikation Gruppe 1, 2 oder 3 jeweils mit einem, zwei oder drei Punkten bewertet werden. Es sind also 3 bis 9 Gesamtpunkte möglich. Das Tumorzentrum München empfiehlt in Abhängigkeit davon für VNPI 3–4 eine alleinige Tumorexstirpation, für VNPI 5–7 die anschließende Radiatio und für VNPI 8–9 die einfache Mastektomie.²⁰¹ Eine axilläre Lymphonodektomie – darüber sind sich mittlerweile die meisten Autoren einig – ist bei einer Wahrscheinlichkeit des axillären Befalls unter 2% nicht indiziert.^{11, 66, 79, 188, 190, 201} Bei ausgedehnten DCIS-Herden über 4–5 cm ist sie möglicherweise sinnvoll, da mit der Größe die Gefahr steigt, eine Mikroinvasion zu übersehen. In dem seltenen Fall, da klinisch suspekta axilläre Lymphknoten tastbar sind, wird selbstverständlich eine Lymphonodektomie durchgeführt.^{38, 77, 201} Eine systemische adjuvante Therapie ist beim DCIS nicht notwendig.^{66, 201}

2.5.6.2. LCIS

Das Lobuläre Carcinoma in situ ist ein histologischer Zufallsbefund, keine Vorläuferläsion und spiegelt lediglich ein erhöhtes Mammakarzinomrisiko wider, und zwar an jeder Stelle der Brust und ebenso kontralateral: »marker, no precursor«.¹⁰⁹ Eine Therapie ist nicht indiziert, eine engmaschige lebenslange Überwachung obligat.^{65, 79, 109, 190}

2.5.6.3. Nodalnegatives Mammakarzinom

Das invasive Mammakarzinom ohne axillären oder sonstigen Lymphknotenbefall und ohne Fernmetastasierung wird zunächst – wie oben erörtert – operativ entfernt, in zwei Dritteln der Fälle brusterhaltend, in einem Drittel mittels Mastektomie. Eine adjuvante Therapie des lymphknoten-

negativen Mammakarzinoms wird kontrovers diskutiert; diese Frage sollte ausführlich mit der Patientin besprochen werden. 70% der Patientinnen mit N0M0-Tumoren sind durch eine alleinige operative Therapie geheilt. 30% werden ein Rezidiv erleiden und mit hoher Wahrscheinlichkeit an ihrer Erkrankung sterben. Jedoch steht kein sicherer Parameter zur Verfügung, der die Zugehörigkeit einer individuellen Patientin zu einer oder anderen Gruppe vorhersagen könnte. Begnügt man sich nun mit einer alleinigen operativen Therapie, werden 30% der Patientinnen untertherapiert, von denen einige vor dem Rezidiv und Tod bewahrt werden könnten. Führt man hingegen bei allen lymphknotennegativen Patientinnen eine adjuvante Therapie durch, werden 70% übertherapiert und umsonst der Toxizität der Hormon- oder Chemotherapie ausgesetzt. In der Konsensus-Konferenz in St. Gallen 2001 einigte man sich auf folgende Empfehlungen zur adjuvanten Therapie bei nodalnegativen Patientinnen: Zu einer Niedrigrisikogruppe gehören Patientinnen mit einem Tumor von maximal 1 cm Größe, G1-Grading, positivem Rezeptorstatus und über 35 Jahren. Diese benötigen keine adjuvante Therapie oder höchstens eine Tamoxifentherapie. Alle anderen nodalnegativen Patientinnen werden wie nodalpositive behandelt.^{106, 161}

2.5.6.4. Nodalpositives Mammakarzinom ohne Fernmetastasierung

Alle anderen Patientinnen werden nach der Konsensus-Konferenz St. Gallen 2001 in weitere drei Gruppen eingeteilt. Postmenopausale Patientinnen mit rezeptorpositiven Tumoren sollen Tamoxifen alleine oder Tamoxifen plus Chemotherapie erhalten. Prämenopausale Patientinnen mit rezeptorpositiven Tumoren wird eine chirurgische oder medikamentöse Ovarablation zusammen mit Tamoxifentherapie angeboten, eventuell zusätzlich eine Chemotherapie. Alle Patientinnen mit hormonunempfindlichen Tumoren sollten eine Chemotherapie erhalten.^{106, 161, 178}

2.5.6.5. Metastasiertes Mammakarzinom

Das Mammakarzinom mit Fernmetastasen ist inkurabel. Die mittlere Überlebenszeit ab generalisierter Metastasierung beträgt im Mittel 2 bis 3 Jahre.¹⁷⁸ Ziele der Therapie sind die Erhaltung und Wiederherstellung von Lebensqualität, die Linderung der Symptomatik, nicht in erster Linie die Verlängerung des Gesamtüberlebens.¹⁷ Wird die Fernmetastasierung bereits bei Primärdiagnose des Mammakarzinoms festgestellt, wird lokal meist eine Tumorexstirpation oder Mastektomie ohne axilläre Lymphonodektomie durchgeführt.⁴⁷

Die Entscheidung über eine systemische Therapie wird für jeden Einzelfall individuell getroffen. Einfluß darauf nehmen Parameter wie die Dauer des krankheitsfreien Intervalls, die Lokalisation der Metastasen, der Hormonrezeptorstatus des Primärtumors und die klinische Beschwerdesymptomatik. Oft wird man mit einer Hormontherapie beginnen können; in der Prämenopause erfolgt diese in Form von Ovariectomie oder Radiomenolyse oder durch GnRH-Analoga, in der Postmenopause oder nach erfolgreicher Ausschaltung der Ovarialfunktion bei zunächst prämenopausalen Frauen wird in erster Linie Tamoxifen oder Toremifen gegeben, in zweiter ein Aromatasehemmer und in dritter ein Gestagen. Bei Nichtansprechen der Hormontherapie, starken Beschwerden oder nach Ausschöpfung hormoneller Behandlungsmaßnahmen ist der Beginn einer zytostatischen Therapie zu überlegen. Hier besteht die Auswahl zwischen einer Monotherapie, die sich eher bei geringen Beschwerden und langsamer Progression der Erkrankung anbietet, und einer Polychemotherapie, die eher bei starken Beschwerden und schneller Tumorprogression indiziert ist. Eine primär zytostatische Therapie ist sinnvoll bei negativem Rezeptorstatus der Metastasen, rascher Progredienz der Tumorerkrankung und starken Beschwerden.¹¹⁴

Palliative Therapiemöglichkeiten bei Knochenmetastasen sind Bisphosphonate zur Hemmung der Osteoklastentätigkeit, eine Radiotherapie zur Schmerzlinderung und die operative Behandlung von (drohenden) pathologischen Frakturen oder Wirbelsäulenmetastasen mit neurologischer Symptomatik.^{114, 124} Solitäre Hirn-, Leber- oder Lungenmetastasen können operativ entfernt werden.^{124, 178}

2.5.6.6. Inflammatorisches Mammakarzinom

Eine Sonderform stellt das inflammatorische Mammakarzinom dar. Nach histologischer Sicherung durch Probeexzision oder Stanzbiopsie sollten zunächst 3 bis 4 Zyklen einer Polychemotherapie durchgeführt werden. Daran schließt sich die modifiziert radikale Mastektomie an, gefolgt von Bestrahlung, danach die restlichen 2 bis 3 Zyklen Chemotherapie. Spricht das Karzinom nicht auf die Induktionschemotherapie an, sollte eine andere Substanzkombination oder die Radiatio gewählt werden.^{17, 202}

3. Ergebnisse unserer Untersuchung

3. ERGEBNISSE

3.1. Einführung

Das Mammarkarzinom kann nur geheilt werden, wenn es in einem frühen Stadium erkannt wird. Im Rahmen dieser sogenannten Früherkennung werden Mammographien bei Frauen ab 35 Jahren angefertigt. Finden sich in diesen Screening-Mammographien verdächtige Veränderungen, die aber nicht mit einem eindeutigen klinisch palpablen Befund korrelieren, gibt es mehrere Möglichkeiten, diese einer weiteren Diagnostik zuzuführen. Neben Sonographie, Feinnadelpunktion, Core-Biopsie, Magnetresonanztomographie, die im Kapitel »Diagnostik« beschrieben wurden, steht im Mittelpunkt unserer Untersuchung die Exstirpation des verdächtigen Brustgewebes. Diese dient einerseits einer genauen Diagnostik, andererseits ist sie in vielen Fällen Teil der notwendigen Therapie oder auch ausschließliche Therapie. Da die zu exstirpierenden Veränderungen, die in unserer Arbeit untersucht werden sollen, nicht oder nicht eindeutig palpabel sind, ist eine präoperative Markierung des verdächtigen Areals nötig. Diese Markierung soll ebenso wie die operative Vorgehensweise und die histologische Aufarbeitung im nächsten Kapitel beschrieben werden.

3.2. Vorgehensweise

3.2.1. Präoperative Markierung

Zur präoperativen Markierung des mammographisch verdächtigen Areals befindet sich die Patientin in aufrecht sitzender Position, der Arm ist auf der entsprechenden Seite über den Kopf gehoben, damit Haltung und Lage der Mamma der bei der Mammographie entsprechen. Anhand der Mammographie-Bilder wird die Lage der zu markierenden Veränderung in der Brust abgeschätzt, sodann die Haut desinfiziert, und in »Frei-Hand-Lokalisation«⁹² eine normale Injektionsnadel von einer Einstichstelle außerhalb von Mamille und Areola aus in Richtung der verdächtigen Veränderung eingesetzt. Anhand zweier Mammographien der betroffenen Seite – im cranio-caudalen und medio-lateralen Strahlengang, mit Injektionsnadel in situ – wird überprüft, ob die Nadelspitze in oder nahe der Veränderung lokalisiert ist. Ist dies nicht der Fall, wird die Position korrigiert und in einer weiteren Mammographie der nun korrekte Sitz der Nadel bestätigt. Sodann werden 0,3–0,5 ml Methylenblau durch die Nadel in die Mamma eingespritzt und das Nadelende an der Haut unverschieblich per Klebepflaster fixiert. Die Nadel verbleibt nun an der korrekten Position bis zur operativen Tumorexstirpation, die innerhalb der nächsten Stunde vorgenommen wird.

3.2.2. Operatives Vorgehen

In Rückenlage und Intubationsnarkose wird die Haut – mit immer noch liegender Nadel – im Operationsgebiet nach den üblichen Richtlinien desinfiziert und der Rest steril abgedeckt. Anhand der Nadelposition und der in den Operationssaal mitgebrachten Mammographien, die die Mamma mit der in situ liegenden Nadel abbilden, kann der Operateur von einem kosmetisch günstigen Hautschnitt aus in Richtung der Nadelspitze das Gewebe präparieren und entfernt erst dann die Nadel, wenn er im Bereich des blaumarkierten Gewebes angelangt ist. Sodann wird das blaumarkierte Gewebe entfernt, wobei konkrete Lage und Ausdehnung des Exzisates anhand der mitgelieferten Mammographie bestimmt werden.

Mitunter sind mammographische Verdichtungen intraoperativ gut palpabel, so daß eine Aussage über die komplette Entfernung aufgrund des sicheren Tastbefundes möglich ist. In allen anderen Fällen – mammographischer Mikrokalk oder auch intraoperativ schlecht palpable Verdichtungen – ist zu diesem Zeitpunkt eine Präparatradiographie obligat, um die komplette Exzision zu überprüfen. Bis deren Ergebnis vorliegt, verbleibt die Patientin in Narkose und das Operationsgebiet unverschlossen, um notfalls sofort nachresezieren zu können.

Erst wenn die Präparatradiographie die komplette Exzision des fraglichen mammographischen Befundes bestätigt und das eventuelle Schnellschnittergebnis keine Erweiterung der Operation

nötig macht, wird nach abgeschlossener Blutstillung das Operationsgebiet verschlossen, die Wunde verbunden, und die Narkose beendet. Das exzidierte Gewebe wird auf einer Styroporplatte mit Nadeln topographisch orientiert und befestigt. Sodann wird das Gewebe unfixiert und auf Eis gekühlt in die Pathologie zur histologischen Untersuchung gebracht.

3.2.3. Präparatradiographie

Im Fall von Mikroverkalkungen oder schlecht tastbaren Verdichtungsbefunden beurteilt der Radiologe, der vorher die Blaumarkierung vorgenommen hatte, anhand einer Präparatradiographie, ob sämtliche auffälligen Bezirke in dem exzidierten Gewebe enthalten sind. Sind sie das, wird das verdächtige Areal im Präparat erneut mit einer Nadel markiert und mit einem zweiten Präparatradiogramm inkl. Nadel dokumentiert, dieses Präparatradiogramm wird dem Pathologen zur Orientierung ausgehändigt. Auf diese Weise ist es diesem leichter und schneller möglich, aus dem Präparat sofort die verdächtige Stelle zu entnehmen.

Sind die auffälligen Bezirke im Exzizat nicht enthalten, verständigt der Radiologe sofort den Operateur, daß nachreseziert werden muß, und teilt ihm die aus der Präparatradiographie abzuleitende Lage in der Mamma mit, in der sich noch auffälliges Restgewebe befinden muß. Das Nachresektat wird wie das ursprüngliche Exzizat behandelt und in einer weiteren Präparatradiographie beurteilt. Sollte wiederum die mammographische Veränderung nicht komplett entfernt worden sein, wird – abhängig von der Größe der Mamma und der zu erwartenden Histologie – entweder noch einmal nachreseziert oder anhand einer postoperativen Mammographie beurteilt, ob tatsächlich noch auffälliges Gewebe in der Mamma verblieben ist. Je nach Histologie muß im positiven Falle entweder noch einmal nachoperiert oder der Befund im Rahmen der postoperativen Nachsorge mammographisch kontrolliert werden.

3.2.4. Histologische Untersuchung

Das frisch entnommene Gewebestück wird nach der eventuellen Präparatradiographie unfixiert und auf Eis gekühlt in die nahe gelegene Pathologie geliefert. Nach Inspektion und Palpation entscheidet der Pathologe unter Kenntnis des klinischen und des präparatradiographischen Befundes, ob das Material zur intraoperativen Schnellschnittuntersuchung geeignet ist. Bei palpablen und/oder makroskopisch identifizierbaren Tumoren entnimmt er an der verdächtigsten Stelle eine Scheibe für die Schnellschnittbefundung, bei nichtpalpablen und auch makroskopisch nicht sichtbaren Veränderungen erfolgt die Entnahme von Gewebe für die Schnellschnittuntersuchung an einem vom Radiologen markierten Areal des Exzisates. Ist das Präparat makroskopisch malignitätsverdächtig, wird auch gleich ein Gewebestück für die immunhistologische Rezeptorbestimmung entnommen.

Das zum Schnellschnitt bestimmte Gewebe wird nun tiefgefroren. Vom tiefgefrorenen Gewebestück werden sodann zwei jeweils 5 µm dicke Schnitte angefertigt, auf einem Objektträger aufgebracht, in Formalin kurz fixiert und mit Hämatoxylin und Eosin (HE) gefärbt. Nun sind die Schnitte für die Schnellschnitt-Befundung bereit.

Der Schnellschnitt soll in erster Linie Auskunft über die Dignität des entnommenen Gewebes geben, wenn möglich auch noch über die spezielle Histologie, und bei malignen Tumoren eine Aussage zur Vollständigkeit der Tumorentfernung (Resektionsränder) erlauben. Ist ein einzeitiges Vorgehen geplant, werden auf dieser Grundlage Entscheidungen über eine sofort anschließende Nachresektion, eine Ablatio und/oder eine axilläre Lymphonodektomie getroffen. Deshalb wird der Schnellschnitt-Befund sofort telefonisch an den Operateur durchgegeben.

Zusätzlich zum Schnellschnitt-Ergebnis werden vom restlichen Operationspräparat weiteres Tumorgewebe und alle makroskopisch unklaren Gewebeteile in Paraffin eingebettet. Ist bei malignem Befund die Entfernung im Gesunden makroskopisch unsicher, werden die Schnittränder mit Tusche oder Tipp-Ex angefärbt. Von dem in Paraffin eingebetteten Gewebe wird eine unterschiedliche Anzahl von 1 µm dicken Schnitten angefertigt und HE-gefärbt. Anzahl und Lokalisation der Schnitte werden vom Pathologen in Abhängigkeit vom makroskopischen – und Schnellschnitt-Befund festgelegt.

Anhand dieser Schnitte sind nun meist alle relevanten Aussagen über die Histologie, die Ausdehnung, die Resektionsränder, das Grading und eine eventuelle Lymph- oder Hämangiosis carcinomatosa möglich. Sollten dabei noch Fragen offen bleiben, wird auch das restliche formalinfixierte Gewebe noch in Paraffin eingebettet, geschnitten und begutachtet.

Bei Mastektomie-Präparaten werden die Ränder der Exzisionshöhle wie oben in dünnen Scheiben lamelliert, makroskopisch beurteilt und, zusammen mit repräsentativen Gewebeproben aus den übrigen Quadranten und der Mamille, in Paraffin eingebettet und histologisch begutachtet.

Im Falle einer axillären Lymphonodektomie wird das axilläre Fettgewebe aus topographisch verschiedenen Regionen getrennt zur Pathologie geliefert. Durch »Spreitung des Fettgewebes und Palpation desselben mit den Fingerbeeren einer Hand«⁸ kann der Pathologe die Lymphknoten vom Fettgewebe unterscheiden. Alle Lymphknoten werden in Paraffin eingebettet und gesondert untersucht.

Das anfangs schon bei der makroskopischen Begutachtung bei Malignitätsverdacht abgezweigte Gewebe für die Rezeptorbestimmung wird mit einem speziellen Verfahren untersucht. Im von uns untersuchten Zeitraum zwischen Februar 1994 und Mai 1996 wurden die Hormonrezeptoren durch einen biochemischen Nachweis bestimmt. Dabei wird die Kapazität freier Rezeptoren für ³H-markiertes Östradiol im Zytosol erfaßt und in der Einheit 1 Fentomol (1 fmol) gebundenes ³H-Östradiol pro mg Gewebsprotein gemessen. Werte bis 10 fmol/mg gelten als eindeutig negativ, 11–20 fmol/mg als grenzwertig, >21 fmol/mg als positiv.⁸

3.3. Fragestellungen unserer Untersuchung

Ziel unserer Arbeit ist es, folgende Fragen in Bezug auf unser Patientenkollektiv zu klären: Wie ist das quantitative Verhältnis gutartiger zu bösartigen Veränderungen?

Welche Parameter erhöhen oder vermindern die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines malignen Geschehens? Folgende Parameter wurden daraufhin erfaßt und ihre Korrelation zur Histologie untersucht: Alter der Patientin bei der Operation, vorhergehendes Mammakarzinom, positive Familienanamnese, Indikation zur vorausgegangenen Mammographie, mammographischer Befund, Lokalisation der Veränderung.

In welchem Stadium befinden sich die malignen Veränderungen, die durch Mammographie und anschließende Tumorexstirpation entdeckt werden? Dazu wurden die malignen Befunde hinsichtlich Tumorgröße, Lymphknotenstatus, Fernmetastasierung, Grading und Rezeptorstatus untersucht.

Schließlich interessierte uns die Frage, in wievielen Fällen nachreseziert werden mußte, weil laut intraoperativer Präparatradiographie nicht der gesamte suspekte Bezirk exzidiert wurde, und wie oft das Ergebnis des Schnellschnitts nicht mit dem endgültigen histologischen Befund übereinstimmte.

3.4. Charakterisierung des Patientenguts

3.4.1. Definition des Patientenguts

Unser Patientengut wurde folgendermaßen definiert: Erfasst werden sollten alle Patientinnen, bei denen im Zeitraum zwischen Februar 1994 und Mai 1996 in der Frauenklinik vom Roten Kreuz (München, Taxisstraße) in der Abteilung Professor Eiermann eine Tumorexstirpation der Mamma vorgenommen wurde. Indikation für die Operation sollte ein suspekter Mammographiebefund sein, der nicht oder nicht eindeutig palpabel war, und der deswegen eine präoperative Farbstoff-Markierung des verdächtigen Areals nötig machte.

3.4.2. Anzahl der Patientinnen und der untersuchten Tumorexstirpationen

Diese Definition traf auf 377 Patientinnen zu. Von 9 Patientinnen waren die Unterlagen nicht auffindbar. Somit wurden die Daten von 368 Patientinnen, also von 97,6% der in Frage Kommenden, ausgewertet. Bei diesen 368 Patientinnen wurden 427 Tumorexstirpationen nach Blaumarkierung vorgenommen. Bei 318 Patientinnen wurde nur ein Areal der Brust blaumarkiert und exstirpiert, bei 41 Patientinnen waren es zwei Bereiche, bei 9 Patientinnen drei. Wenn nicht ausdrücklich anders angegeben, beziehen sich alle absoluten Zahlen und Prozentzahlen auf die 427 Tumorexstirpationen, d.h. die Patientinnen mit zwei oder drei exstirpierten Arealen der Brust werden statistisch wie zwei oder drei verschiedene Patientinnen behandelt, da des öfteren auch zwei verschiedene histologische Befunde diagnostiziert wurden.

3.4.3. Altersverteilung der Patientinnen

Die Patientinnen waren zum Zeitpunkt der Operation im Schnitt 52,87 Jahre alt, der Median lag bei 53 Jahren. Die jüngste Patientin war 22, die älteste 88 Jahre alt. Zur Altersverteilung siehe bitte folgende Tabelle und Graphik.

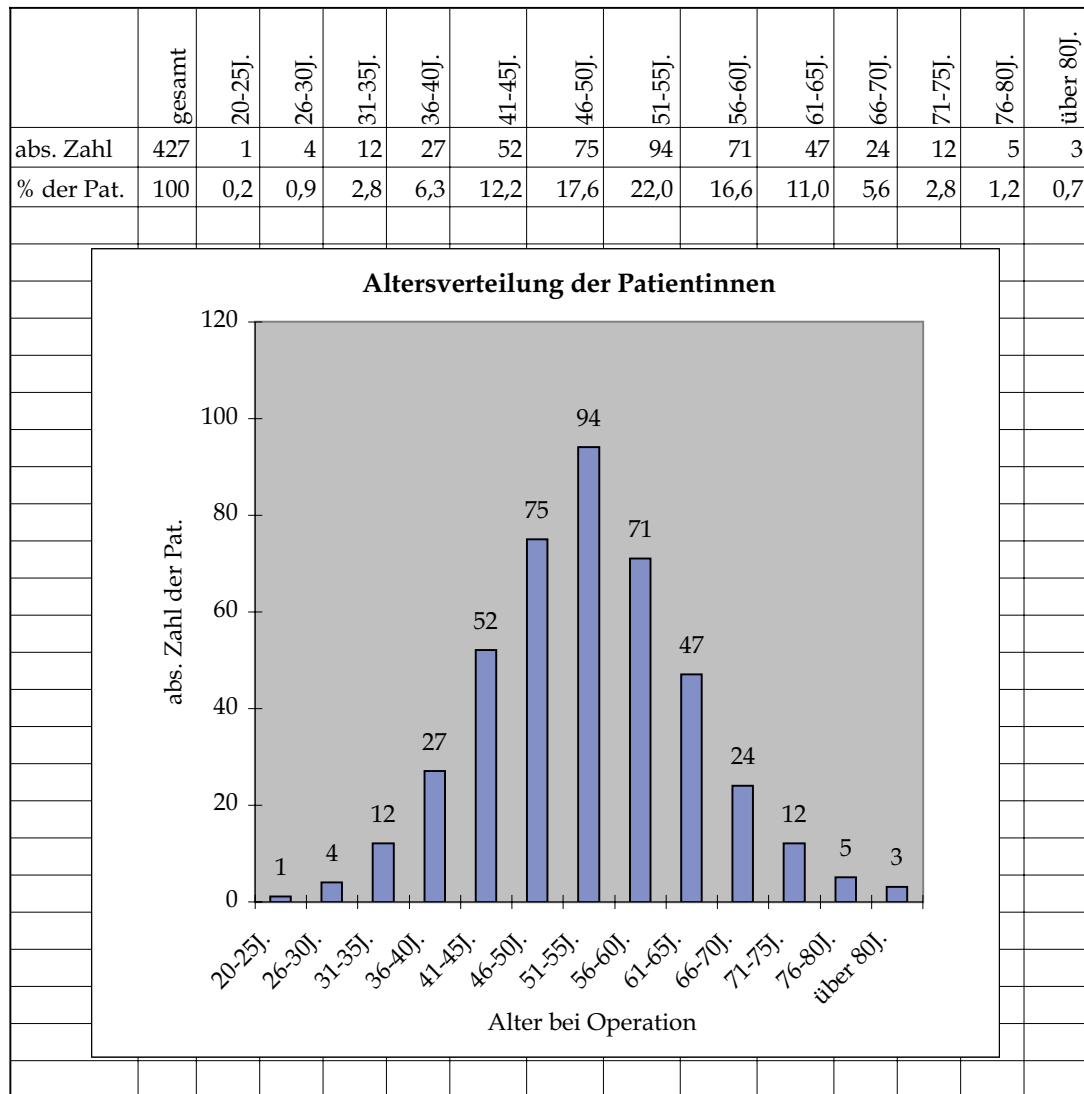


Abb. 9: Altersverteilung der Patientinnen

Wie aus der Graphik sehr schön deutlich wird, sind Tumorexstirpationen mit Blaumarkierung in unserem Patientengut im Alter zwischen 20 und 25 Jahren sehr selten (eine bzw. 0,2% der Patientinnen), werden zwischen 26 und 50 Jahren zunehmend häufiger (von 0,9 bis 17,6% aller Patientinnen), der mit 22% höchste Anteil ist zwischen 51 und 55 Jahre alt, worauf der Prozentsatz dann mit zunehmendem Alter wieder zurückgeht.

3.4.4. Indikation zur Mammographie

Die Indikation zur Mammographie, deren auffälliger Befund zur diagnostischen Tumorexstirpation führte, wurde von uns unterteilt in Vorsorge- bzw. Screening-Mammographie (296 Fälle; 69%), Mammographie im Rahmen der Nachsorge nach Mammakarzinom (38 Fälle; 9%) sowie Mammographie aufgrund von Beschwerden oder sonstiger Indikation (93 Fälle; 22%).

Die Vorsorge-Mammographie führte also in 296 Fällen – bei 258 Patientinnen – zur diagnostischen Tumorexstirpation. Das vorausgehende Mammakarzinom als Mammographieindikation – insgesamt 38 Fälle – war in 11 Fällen gleichseitig, in 27 Fällen war die andere Mamma betroffen. Bei dem Punkt »Beschwerden oder sonstige Indikation« handelte es sich in insgesamt 47 Fällen um einen tastbaren Befund, den die Patientin selbst entdeckt hatte. 24 davon befanden sich in der gleichen Mamma an einer anderen Stelle als der, die blaumarkiert wurde, 16 befanden sich in der anderen Mamma – in einem Fall bei Z.n. kontralateralem Mammakarzinom –, und in 7 Fällen handelte es sich um die gleiche Stelle, die aber doch aufgrund nur diffuser Tastbarkeit für die Operation blaumarkiert wurde.

In 8 Fällen war die Mammographie-Indikation ein Knoten oder Schmerzen in der gleichseitigen oder kontralateralen Axilla, in 17 Fällen Schmerzen der gleichseitigen (14) oder kontralateralen (3) Mamma sowie in 9 Fällen eine pathologische Mamillensekretion.

Sonstige Beschwerden (6 Fälle) waren Rückenbeschwerden, die zunächst zu einem auffälligen Knochenszintigramm führten (1), ein perimamilläres Erythem (1), eine Formveränderung der Mamma (1), ein tastbarer Befund, der zum Zeitpunkt der Operation aber wieder verschwunden war (1), oder Rötung und/oder Hauteinziehung bei Z.n. Tumorexstirpation mit benignem Ergebnis (2).

Sonstige Gründe (6 Fälle) waren eine Zystenpunktion an anderer Stelle (2), Z.n. Tumorexstirpation (TE) auswärts mit malignem Ergebnis und der Frage der weiteren Therapie (2) sowie eine präoperative Mammographie vor Reduktionsplastik aufgrund einer Makromastie (2).

Indikation zur Mammographie				
Vorsorge	296			
Nachsorge	38	davon gleichseitige Mammakarzinome	11	
		davon kontralaterale Mammakarzinome	27	
Beschwerden/Sonstiges	93	Tastbarer Befund	47	
		gleiche Mamma, andere Stelle		24
		andere Mamma		16
		gleiche Mamma, diffus palpabel		7
		Knoten oder Schmerzen in einer Axilla	8	
		Schmerzen in der Mamma	17	
		gleiche Mamma		14
		kontralaterale Mamma		3
		Mamillensekretion	9	
		Sonstige Beschwerden	6	
		Rückenbeschwerden, Szinti		1
		Erythem		1
		Formveränderung Mamma		1
		Tastbefund, verschwunden		1
		Rötung/Einziehung bei Z.n. TE		2
		Sonstige Gründe	6	
		Zystenpunktion		2
		Z.n. TE zur Klärung der Therapie		2
		präoperativ vor Reduktionsplastik		2

Tab. 8: Indikation zur Mammographie

3.4.5. Mammographischer Befund

In der Hälfte der 427 Mammographien war ausschließlich – meist gruppierter – Mikrokalk der malignitätsverdächtige Befund (218 Fälle – 51 %).

Bei den anderen Mammographien hat es sich als sinnvoll herausgestellt, die Befunde in die Gruppen »Klar umschriebene Verdichtung«, »Unscharf begrenzte Verdichtung«, »Sternförmige Veränderung« und »Asymmetrie oder Architekturstörung« einzuteilen, und zwar jeweils mit der Angabe, ob sich zusätzlich noch Mikrokalk findet oder nicht. Zur genaueren Beschreibung mammographischer Auffälligkeiten und ihrer Nomenklatur siehe bitte das Kapitel »Diagnostik«.

Unter den restlichen 209 Mammographien sind 33 Fälle von »klar umschriebener Verdichtung« aufzulisten, 22 (5,1 %) davon ohne Mikrokalk, 11 davon (2,6 %) mit Mikrokalk. In 74 Mammographien ist eine »unscharf begrenzte Verdichtung« die zur Exstirpation führende Auffälligkeit, und zwar in 45 Fällen (10,5 %) ohne Mikrokalk und in 29 Fällen (6,8 %) mit Mikrokalk. Sogenannte »Sternförmige Veränderungen« fallen in 34 Mammographien ins Auge, davon 23 (5,4 %) ohne Mikrokalk und 11 (2,6 %) mit Mikrokalk. Als »Asymmetrien oder Architekturstörungen« bezeichnete Veränderungen fanden sich in insgesamt 34 Fällen, 28 (6,6 %) waren ohne Mikrokalk, 6 (1,4 %) mit Mikrokalk vergesellschaftet.

Insgesamt 34 (8 %) der Mammographien waren nicht beurteilbar. 11 mal führte ein pathologischer Sonographiebefund zur Exstirpation nach ebenfalls sonographischer Blaumarkierung. Die Mammographien waren dabei unauffällig. In den restlichen 23 Fällen lagen die Mammographien zum Zeitpunkt unserer Untersuchung nicht mehr oder nicht mehr komplett zur Befundung vor, so daß hier der zur Operation führende mammographische Befund von uns nicht nachvollzogen werden konnte.

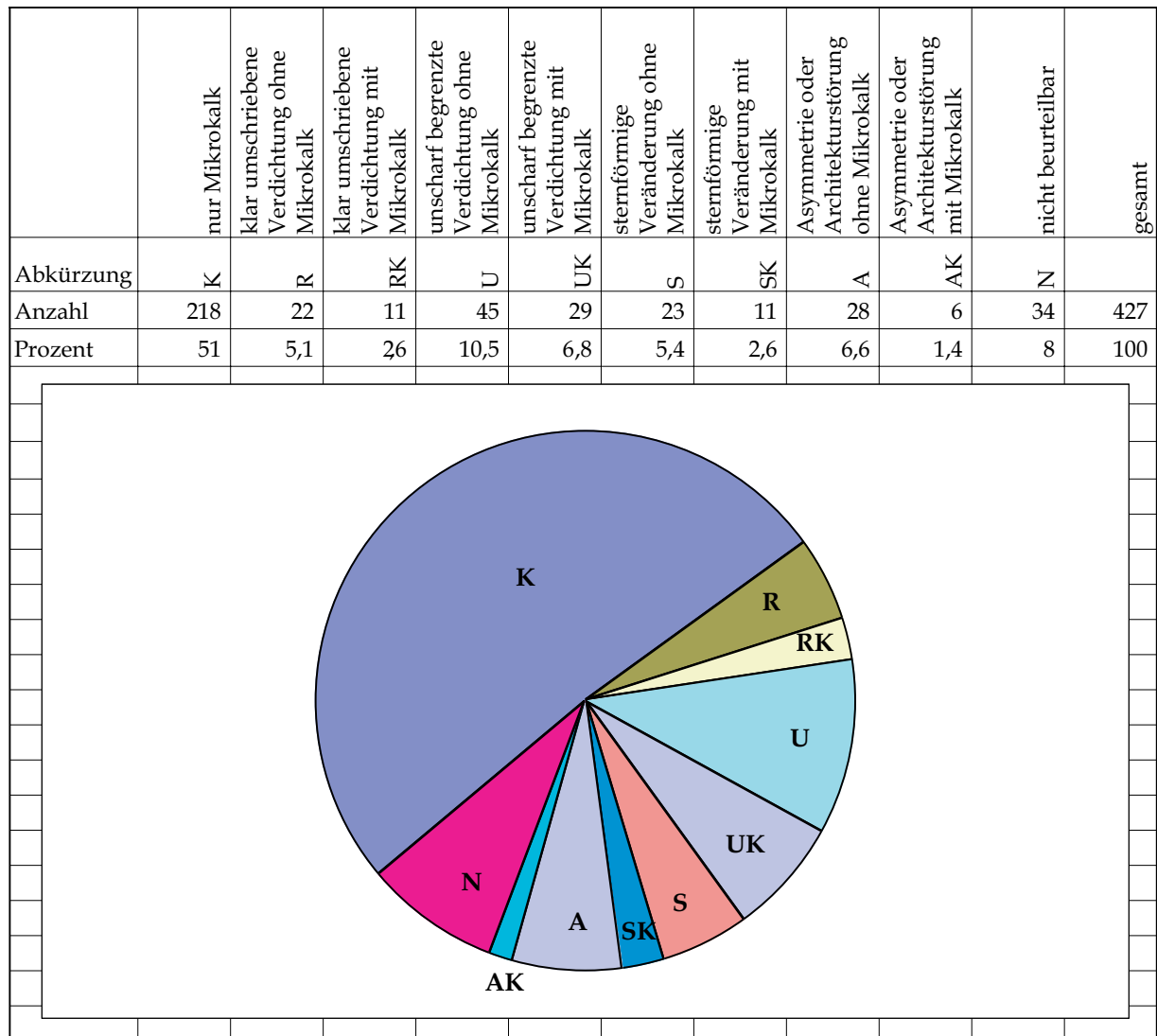


Abb. 10: Verteilung der auffälligen mammographischen Befunde

3.4.6. Vorhergehendes Mammakarzinom

In insgesamt 37 aller 427 Tumorexstirpationen (9%) war ein Mammakarzinom in der Anamnese festzustellen, und zwar 12 davon auf der Seite des neuen mammographischen Befundes, 27 kontralateral.

3.4.7. Positive Familiengeschichte

Bei 77 der Tumorexstirpationen (18%) war die Patientin theoretisch mit einem erhöhten Malignitätsrisiko aufgrund einer positiven Familiengeschichte belastet. Als positive Familiengeschichte haben wir nur eine Mammakarzinomanamnese bei Verwandten ersten Grades gewertet, allerdings unabhängig vom Alter und Menopausenstatus der betroffenen Verwandten.

3.4.8. Menopausenstatus

In 163 Fällen (38%) befand sich die Frau in der Prämenopause, in 264 Fällen (62%) gerade im Klimakterium oder in der Postmenopause.

3.4.9. Lokalisation des verdächtigen Befundes

Der mammographisch auffällige Befund befand sich in 230 Fällen (54%) in der linken, in 197 Fällen (46%) in der rechten Brust. Die Hälfte (213 Fälle – 50%) war im oberen äußeren Quadranten lokalisiert, 78 (18%) oben innen, 48 (11%) unten innen, 56 (13%) unten außen und 32 (8%) retromamillär.

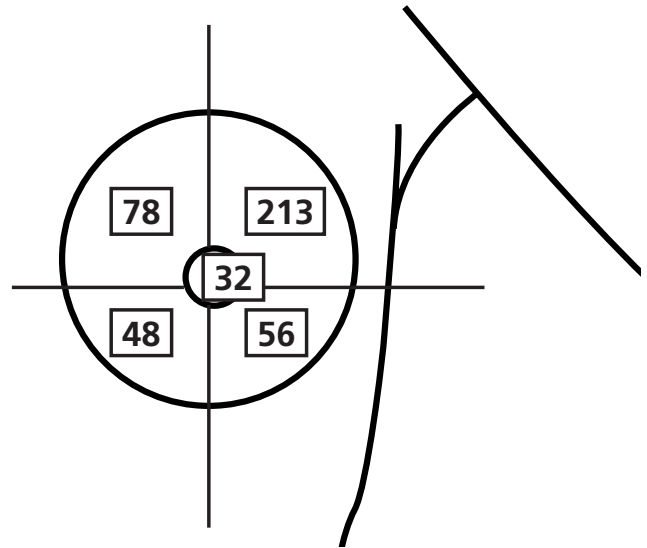


Abb. 11: Lokalisation des verdächtigen Befundes

3.4.10. Gleichzeitige Tumorexstirpation ohne Blaumarkierung bei palpablem Befund

In 375 Fällen wurde nur die Tumorexstirpation nach Blaumarkierung (BMK) bei der Patientin vorgenommen. In den restlichen 52 Fällen aber war gleichzeitig ein palpabler Befund in der selben oder der kontralateralen Brust abzuklären. In 18 Fällen wurde dabei ebenso wie bei der Blaumarkierung ein benigner Befund (8) oder ebenso ein maligner Befund (10) diagnostiziert. In 4 Fällen war das Ergebnis der Abklärung des palpablen Befundes histologisch benigne, während dem blaumarkierten Areal ein malignes Geschehen zugrundelag, die Histologie des blaumarkierten Areals war hier also ungünstiger. In 30 Fällen war es umgekehrt: Die Histologie des blaumarkierten Areals erwies sich als günstiger. 23 mal wurde das blaumarkierte Areal als gutartig diagnostiziert, aber der palpable Bereich war auf eine maligne Veränderung, invasiv oder in situ, zurückzuführen. In 7 Fällen fand sich bei histologischer Aufarbeitung des blaumarkierten Gewebes ein in-situ-Geschehen und hinter dem palpablen Befund verbarg sich ein invasives Karzinom.

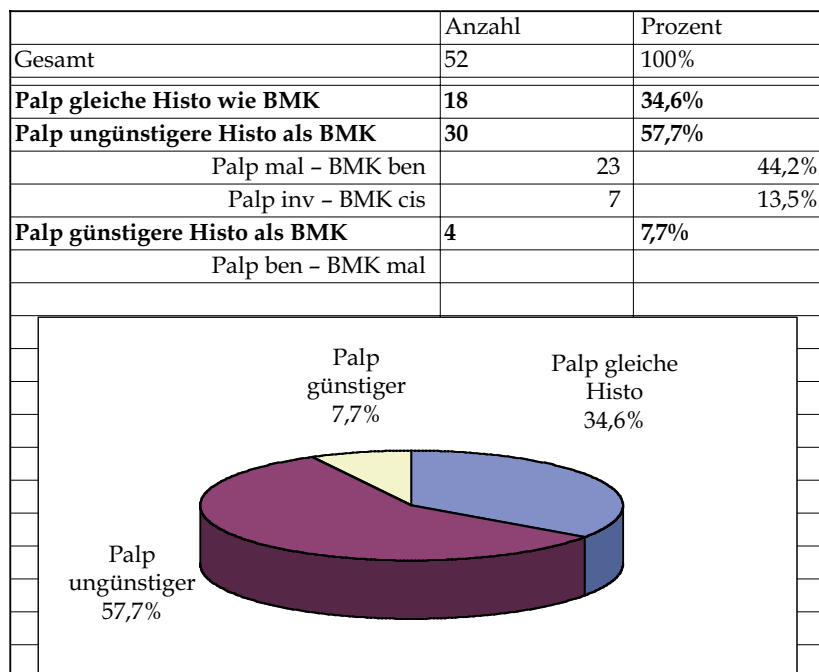


Abb. 12: Vergleich nicht palpabler und palpabler Befunde

Aus diesen Zahlen wird deutlich, daß die Wahrscheinlichkeit eines malignen Geschehens bei einem palpablen Befund höher ist als bei einem nur mammographisch auffälligen Bereich. Bei knapp 35% gleicher Histologie ist in nur knapp 8% die Histologie der palpablen Veränderung günstiger als die der mammographischen Auffälligkeit, und in insgesamt fast 58% ist sie ungünstiger.

3.4.11. Fragliche Tastbarkeit des blaumarkierten Areals

Theoretisch werden nur mammographisch auffällige Bereiche präoperativ blaumarkiert, die kein tastbares Korrelat besitzen. In der Realität ist zumindest in unserem Patientenkollektiv die Trennlinie zwischen tastbar und nicht tastbar nicht ganz eindeutig zu ziehen. Mitunter findet ein Untersucher einen Tastbefund, der in den Unterlagen als »unklar, fraglich, diskret, nicht eindeutig abgrenzbar, nicht eindeutig lokalisierbar« bezeichnet wird. Oft ist dieser Befund auch von anderen Untersuchern nicht nachvollziehbar. In diesen Fällen muß das Gewebe ebenso markiert werden wie es bei klinisch völlig unauffälligem Befund nötig ist, damit gewährleistet werden kann, daß die mammographische Auffälligkeit sicher komplett entfernt wird. In unserem Patientengut ist in 70 der insgesamt 427 Tumorexstirpationen in den Unterlagen ein solcher diffuser Tastbefund vermerkt. In den anderen 357 Fällen findet kein einziger Untersucher irgendein tastbares Korrelat zu der mammographischen Veränderung.

Klinisch ist diese Tatsache wahrscheinlich der sehr häufigen mastopathischen Veränderung der untersuchten Brust zuzuordnen, die es schwer macht, zwischen einem derben rein mastopathischen Tastbefund und einer einzelnen tumorartigen Gewebeverdichtung oder einem Knoten zu unterscheiden.

In einem späteren Kapitel soll die Abhängigkeit der Histologie von verschiedenen Parametern beleuchtet werden, und dabei auch der Frage nachgegangen werden, ob ein untersucherabhängiger fraglicher Tastbefund die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines malignen Geschehens signifikant erhöht.

3.5. Ergebnisse unserer Untersuchung

3.5.1. Verhältnis benigner zu malignen Veränderungen

Von den insgesamt 427 Tumorexstirpationen wurden 289 (67,7%) aufgrund der histologischen Aufarbeitung als benigne (b) und 138 (32,3%) als maligne (m) eingeschätzt. Dies entspricht einer m/b-Ratio von 1:2,09, d.h. auf die Entdeckung eines malignen Geschehens kommen 2,09 benigne Ergebnisse. Anders formuliert, um ein Karzinom zu finden, müssen 3,09 Tumorexstirpationen vorgenommen werden.

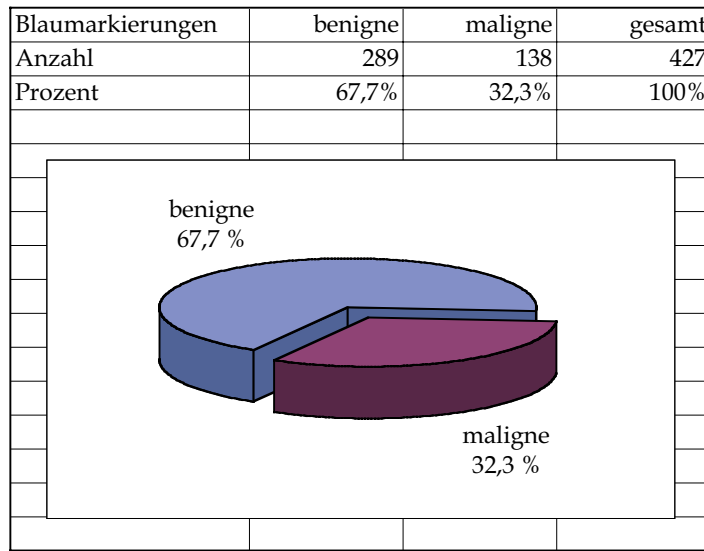


Abb. 13: Anteil maligner und benigner Befunde

3.5.2. Veränderung des Anteils der malignen histologischen Befunde im Zeitverlauf

Interessant war für uns auch die Frage, ob der Anteil der malignen histologischen Befunde über den gesamten Zeitraum von knapp zweieinhalb Jahren konstant blieb, oder ob er Veränderungen unterworfen war. Dabei stellten wir fest, daß insgesamt eine leicht ansteigende Tendenz zu beobachten ist: Von anfänglich unter 20% hat sich der Karzinomanteil auf deutlich über 30% im letzten Jahr des Beobachtungszeitraums eingependelt.

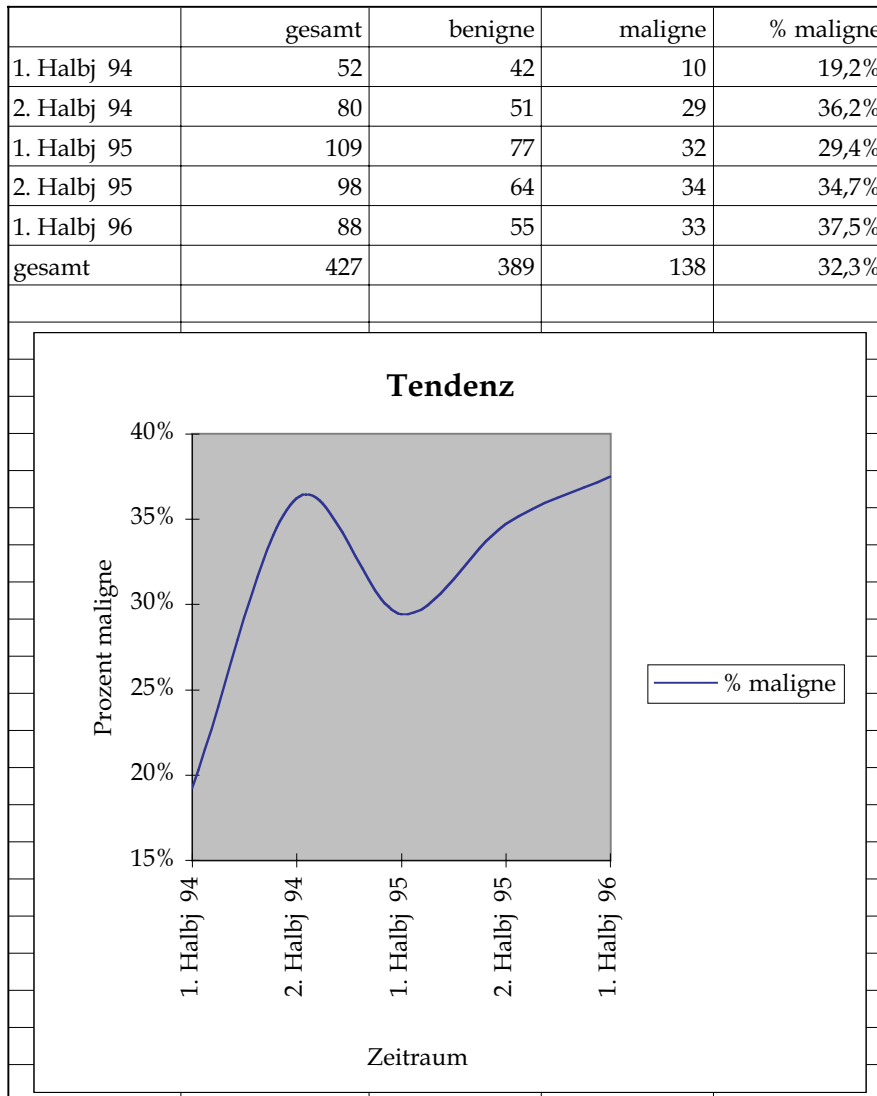


Abb. 14: Malignitätshäufigkeit im Zeitverlauf

3.5.3. Histologie der benignen Veränderungen

Die insgesamt 289 benignen Veränderungen bestehen aus 113 (39,1%) Fällen von fibrozystischer Mastopathie, 127 (43,9%) mal proliferierender Mastopathie ohne Atypien, 16 (5,5%) Diagnosen von proliferierender Mastopathie mit Atypien sowie 22 (7,6%) Fibroadenomen und 11 (3,8%) sonstigen gutartigen Befunden.

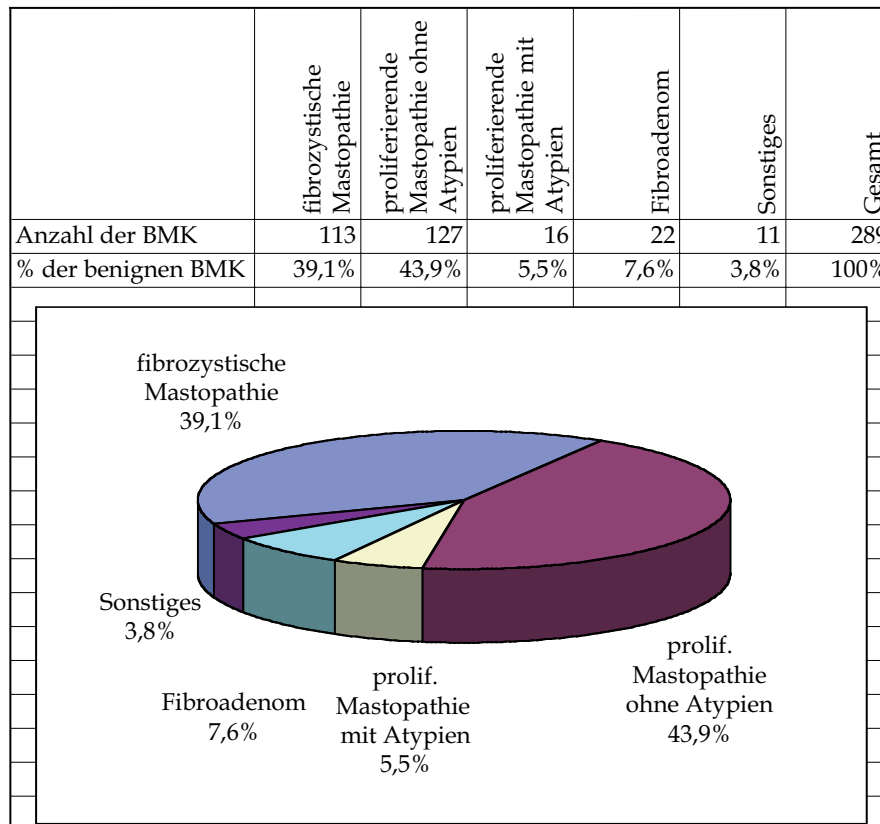


Abb. 15: Histologie der benignen Veränderungen

Als fibrozystische Mastopathie wurden alle Befunde gewertet, bei denen eine fibröse oder fibrozystische Mastopathie gefunden wurde, eventuell begleitet von einer apokrinen Metaplasie. Auch als Retentionszysten ohne Fibrose, alleinige Fibrose oder Milchgangsektasien beschriebene Veränderungen wurden dieser Form der Mastopathie zugeordnet.

Bei 85 der 113 fibrozystischen Mastopathien lag diese ausschließlich vor, in 17 Fällen wurde im gleichen Gewebestück ein Fibroadenom gefunden, in 9 Fällen lag neben der Mastopathie ein sonstiger Nebefund vor – wie Milchgangspapillomatose, ein einzelnes Papillom, eine Entzündungsreaktion oder Fettgewebsnekrosen. Weitere 2 Fälle wiesen neben der fibrozystischen Mastopathie ein Fibroadenom und einen weiteren Nebefund wie chronische Mastitis oder Sekretretention auf. Der proliferierenden Mastopathie ohne Atypien wurden alle Veränderungen zugeordnet, bei denen Proliferationen irgendeiner Art gefunden wurden: sei es duktale oder lobuläre Hyperplasie und/oder eine sklerosierende Adenose sowie eine radiäre Narbe. Zum Teil wurde auch eine apokrine Metaplasie beschrieben.

Lag die proliferierende Mastopathie ohne Atypien in 114 der 127 Fälle ausschließlich vor, war sie in 9 Fällen mit einem Fibroadenom und in 4 Fällen nebefundlich mit einem Papillom vergesellschaftet. Alle Fälle von Mastopathie, bei denen eine atypische duktale und/oder lobuläre Hyperplasie gefunden wurde, wurden als proliferierende Mastopathie mit Atypien gewertet. Diese Veränderung wurde in 14 der insgesamt 16 Fälle allein diagnostiziert, in 2 Fällen lag außerdem ein Nebefund wie Fremdkörpergranulom oder Mastitis vor.

Somit spiegeln die Zahlen für die Fibroadenome und die sonstigen Befunde nicht die tatsächlichen Inzidenzen wider, sondern zählen nur die Fälle, in denen dieses der Haupt- oder einzige Befund ist. Bei den 11 sogenannten »Sonstigen Befunden« handelte es sich um 3 Papillome, 4 Hamartome, 1 Lipom, 1 Fettgewebsnekrose und 2 intramammäre Lymphknoten.

3.5.4. Histologie der malignen Veränderungen

Die 138 malignen Veränderungen teilen sich auf in 63 (45,6%) invasiv duktale, 10 (7,2%) invasiv lobuläre und 16 (11,6%) sonstige invasive Karzinome sowie 39 (28,3%) Duktale Carcinomata in situ (DCIS) und 2 (1,4%) Lobuläre Carcinomata in situ (LCIS). Die 8 (5,8%) Rezidive wurden gesondert gezählt.

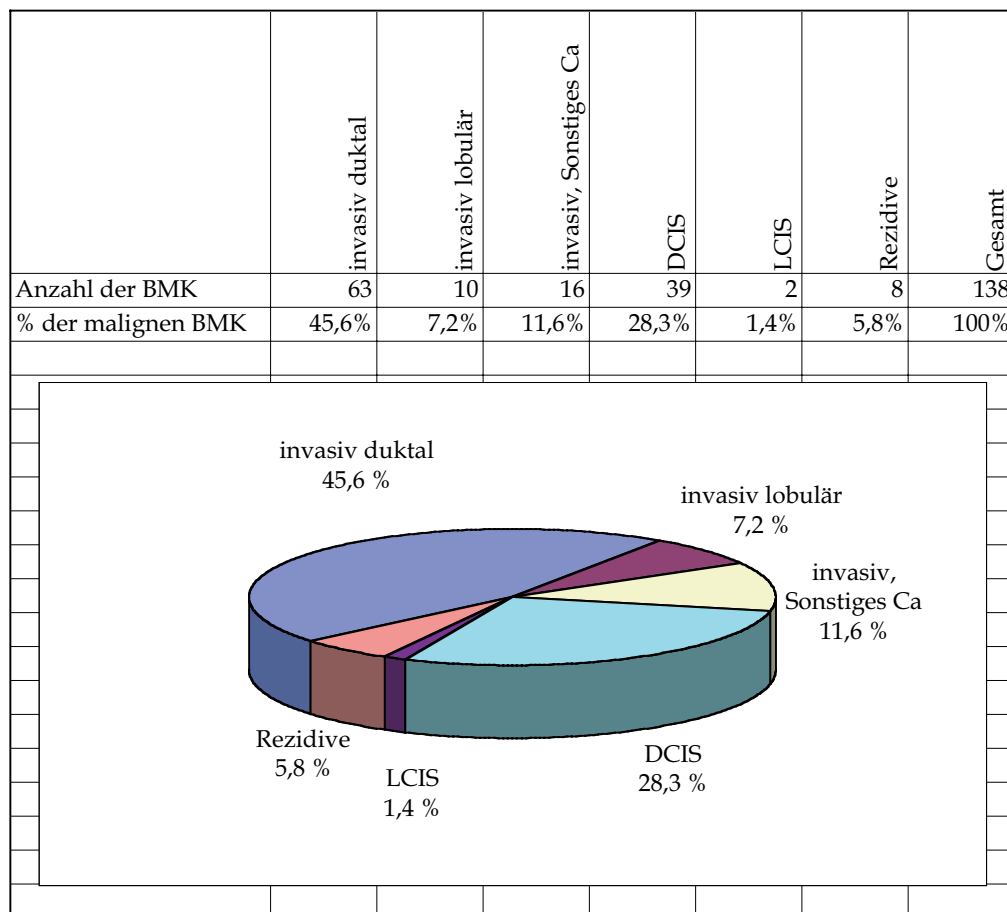


Abb. 16: Histologie der malignen Veränderungen

Bei den 63 invasiv dukталen Karzinomen wurde in einem Fall gleichzeitig ein invasiv lobuläres Karzinom diagnostiziert. Eins der 10 invasiv lobulären Karzinome war von einem DCIS und LCIS begleitet.

Die 16 sonstigen invasiven Karzinome sind 8 tubuläre, 3 tubulo-lobuläre und 2 muzinöse Karzinome. Außerdem gehören zu dieser Gruppe ein invasiv undifferenziertes Karzinom, eine Lymphangiosis carcinomatosa, bei der kein Primärtumor gefunden wurde sowie ein Lymphknoten mit der Histologie medulläres Karzinom, aber ebenso ohne Primärtumor.

2 der 39 Fälle von DCIS waren von einem LCIS begleitet.

Bei den 8 extra gewerteten Rezidiven handelte es sich um vier invasiv duktale, zwei invasiv lobuläre Karzinome und zwei DCIS.

3.5.5. Altersverteilung der benignen und malignen Veränderungen

Wie der Blick auf folgende Tabelle und Diagramm zeigen, entspricht die Altersverteilung der benignen und malignen Ergebnisse nicht ganz der Erwartung.

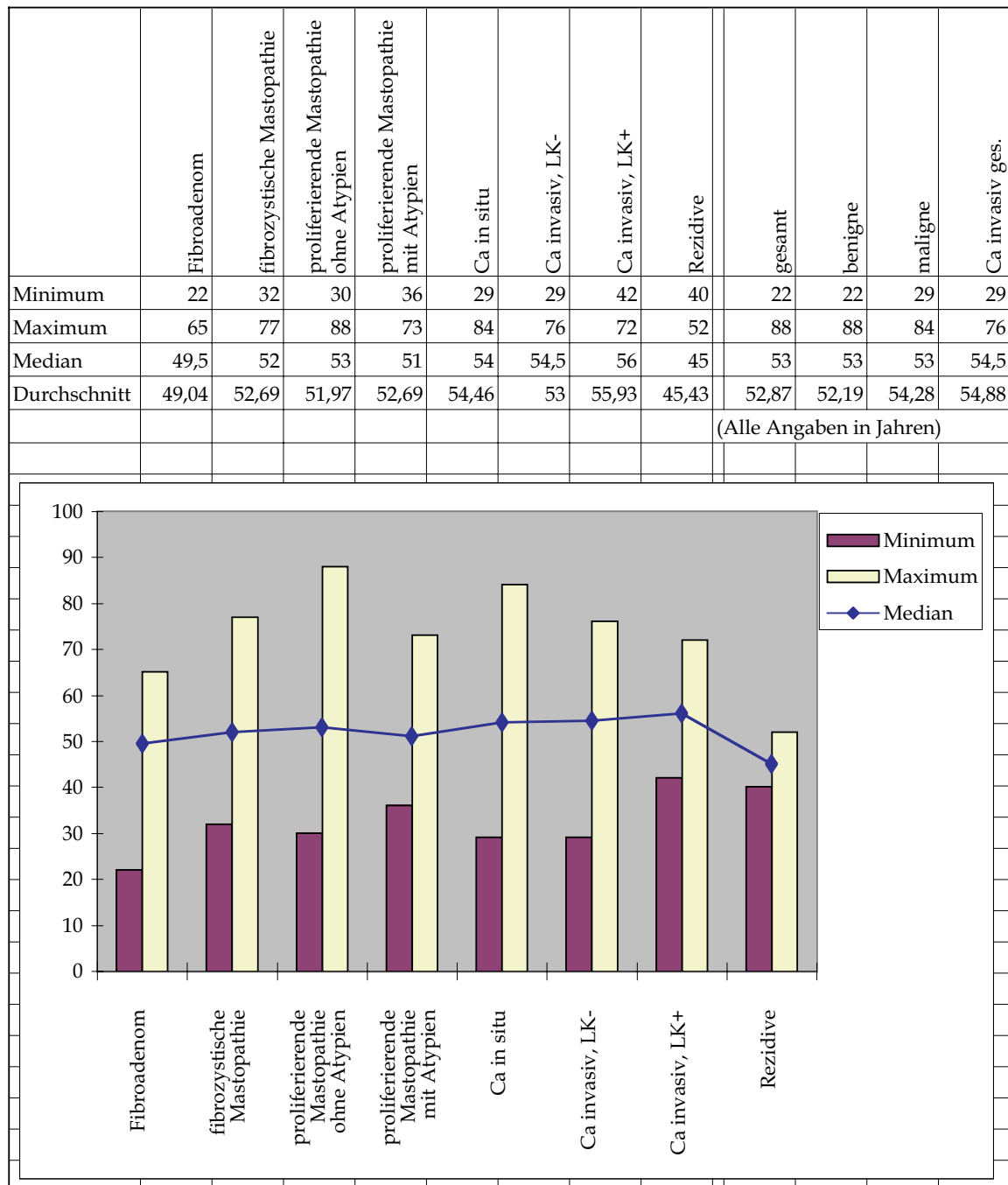


Abb. 17: Altersverteilung der benignen und malignen Veränderungen

Geht man davon aus, daß ein invasives Karzinom sich in aufeinanderfolgenden Schritten aus einer fibrozystischen Mastopathie entwickelt, die zu proliferieren beginnt, zunehmend Atypien aufweist und schließlich in ein Karzinoma in situ übergeht, wäre ein zunehmendes Durchschnittsalter bzw. ein zunehmender Alters-Median der jeweiligen Histologie zu erwarten.

In unserem Patientengut aber weisen diese möglicherweise aufeinanderfolgenden Histologien keine lineare Zunahme des Alters-Medians auf, die Frauen mit Rezidiven sind sogar deutlich jünger

als die der anderen Histologie-Gruppen. Diese letzte Tatsache kann aber auch mit der nicht repräsentativen Anzahl von 8 Rezidiven zusammenhängen.

Allerdings hat ja Azzopardi 1983⁵ die Hypothese entwickelt, daß die verschiedenen Grade mastopathischer Veränderungen mitnichten aufeinanderfolgende Stufen sind, sondern daß ausgehend von einem atypischen Läppchen zwei divergente Entwicklungen möglich sind: eine – häufigere – hin zu Epithel- und Drüsenproliferation, die nur mit einem geringen Entartungsrisiko korrelieren, sowie eine – seltenere – hin zum Karzinoma in situ, aus dem sich dann ein invasives Karzinom entwickeln kann.

Betrachtet man nun die Altersverteilung in unserem Patientenkollektiv auf diese These hin, fällt auf, daß beim Alters-Median zwei leicht ansteigende Linien zu beobachten sind: Eine von der proliferierenden Mastopathie mit Atypien nach links hin zur proliferierenden Mastopathie ohne Atypien mit einem Ansteigen des Medians von 51 auf 53 Jahre. Die andere jedoch zieht sich von der proliferierenden Mastopathie mit Atypien (Median 51) nach rechts über das Karzinoma in situ (Median 54), die invasiven Karzinome ohne Lymphknotenbefall (Median 53) zu den invasiven Karzinomen mit Lymphknotenbefall (Median 56). Dies würde zu Azzopardis These passen: Die proliferierende Mastopathie mit Atypien hat den niedrigsten Alters-Median, von da aus wären zwei verschiedene Entwicklungswege denkbar: einer hin zur nur proliferativen Mastopathie ohne Atypien und eine andere hin zur Entwicklung eines Karzinoma in situ und/oder eines invasiven Karzinoms, jeweils mit einem höheren Alters-Median verbunden.

3.5.6. Einzelheiten der malignen Veränderungen

In den nächsten Abschnitten sollen die malignen Veränderungen nun genauer untersucht werden. Mit den 8 Rezidiven beschäftigt sich ein eigenes Kapitel (3.5.6.10.), so daß in den Abschnitten 3.5.6.1. bis 3.5.6.9. nur von den restlichen 130 malignen Veränderungen die Rede sein wird.

3.5.6.1. Verhältnis von in situ zu invasiven Karzinomen

Die in situ Karzinome machen knapp ein Drittel der malignen Veränderungen aus: 41 (31,5%) der 130 malignen Veränderungen sind noch in situ, 89 (68,5%) sind invasiv.

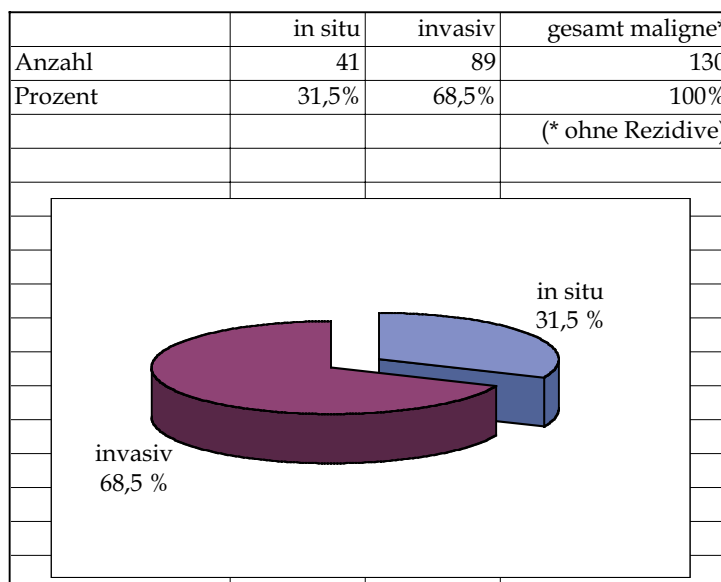


Abb. 18: Verhältnis von in situ zu invasiven Karzinomen

3.5.6.2. Seitenverteilung und Lokalisation der malignen Veränderungen

60 (46,1%) der malignen Veränderungen betreffen die linke, die anderen 70 (53,8%) die rechte Brust. Bezogen auf die Lokalisation in der Brust finden sich 71 (55%) im äußeren oberen Quadranten, 20 (15%) im inneren oberen Quadranten, 17 (13%) im äußeren unteren Quadranten, 15 (12%) im inneren unteren Quadranten sowie 7 (5%) retromamillär.

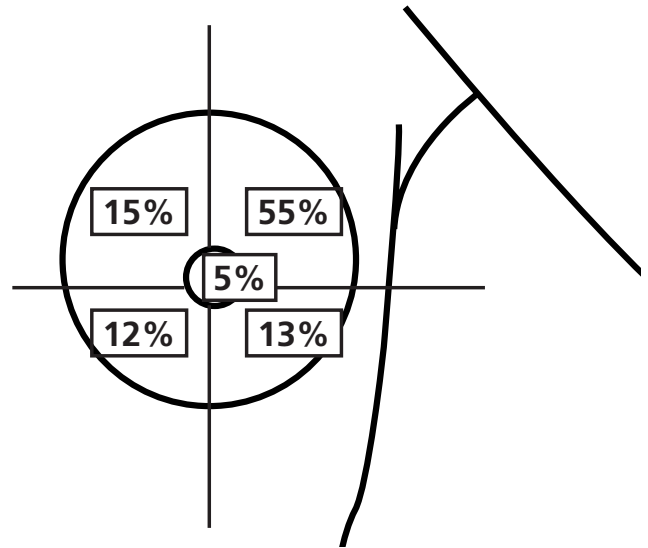


Abb. 19: Lokalisation der malignen Veränderungen

3.5.6.3. Tumorgößen der invasiven Karzinome

Von den 130 Karzinomen sind 89 invasiv. Diese 89 invasiven Karzinome sollen im Folgenden näher beleuchtet werden. Bei der Einteilung beziehen wir uns auf die – im Kapitel »2.3. Pathologie« aufgeführte – TNM-Klassifikation.¹¹⁹

Es überwiegen ganz eindeutig die kleineren Tumorgößen. 73 invasive Karzinome (82%) wurden von der Pathologie als pT1-Tumoren gewertet: 15 (16,8%) wurden als pT1a, 33 (37,1%) als pT1b, 25 (28,1%) als pT1c eingeteilt. Größere Karzinome sind relativ selten: 11 (12,4%) sind pT2-, 2 (2,2%) pT4- und 3 (3,4%) pTx-Karzinome. Bei den beiden pT4-Karzinomen handelt es sich um eine Lymphangiosis carcinomatosa ohne Primärtumor mit Hautinfiltration und ein inflammatorisches Karzinom mit Lymphangiosis carcinomatosa. Die drei pTx-Fälle sind ein intramammärer Lymphknoten mit der Histologie medulläres Karzinom ohne Primärtumor, und zwei extirpierte Areale bei einer Patientin, bei der in einem anderen Quadranten der selben Brust noch ein palpabler Knoten derselben Histologie entfernt wurde, schließlich bei der Ablatio auch noch Tumorrestgewebe gefunden wurde, so daß letztlich die eigentliche Tumorausdehnung nicht genau bestimmt werden konnte.

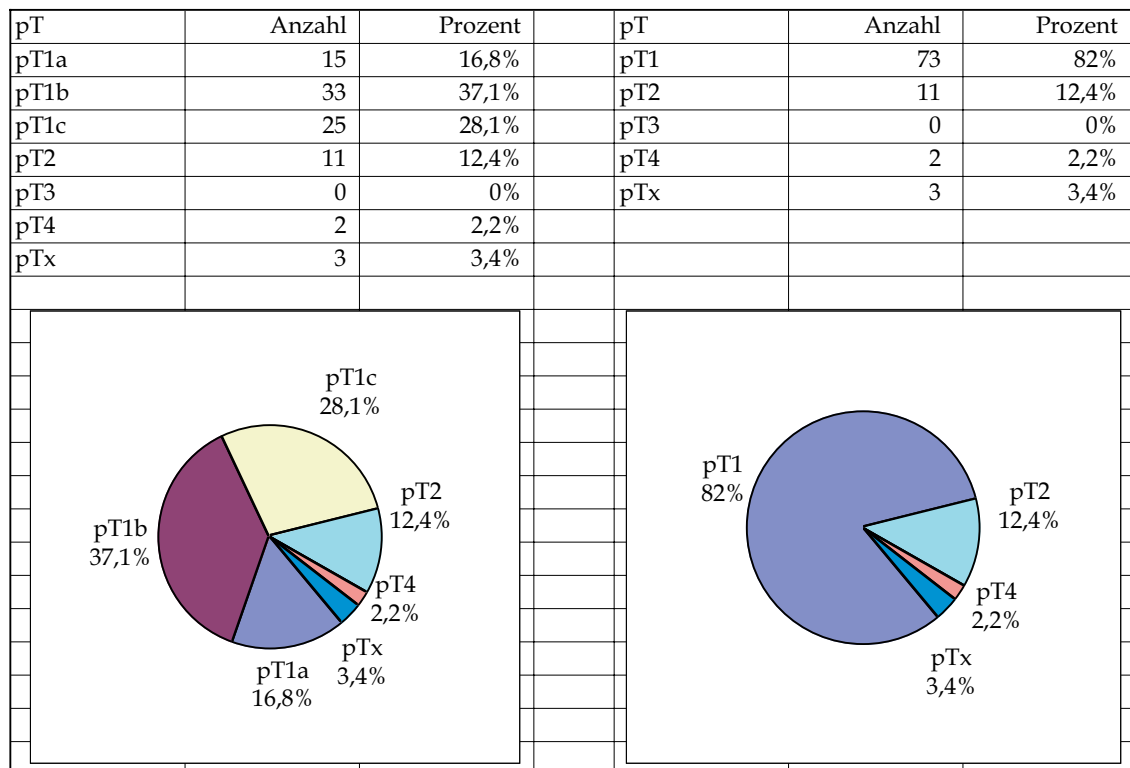


Abb. 20: Tumorgößen der invasiven Karzinome

3.5.6.4. Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung der invasiven Karzinome

Bei den 89 invasiven Karzinomen wurden in 4 Fällen die axillären Lymphknoten nicht reseziert. In zwei dieser Fälle war histologisch eine Lymphangiosis carcinomatosa im untersuchten Brustgewebe festgestellt worden. Somit hätte eine Aussage über den metastatischen Befall der axillären Lymphknoten keine weiteren Erkenntnisse erbracht, so daß deshalb auf eine Resektion verzichtet wurde. In den beiden anderen Fällen lehnten die Patientinnen nach der diagnostischen Tumorexstirpation die empfohlene erweiterte Mastektomie ab.

Bei den restlichen 85 Axilla-Resektionen wurden jeweils minimal 12, maximal 27, im Median 20 axilläre Lymphknoten entfernt und histologisch untersucht. In 58 Fällen (68,2%) war kein Lymphknoten befallen. In 27 Fällen (31,8%) lautete die Diagnose: Das Karzinom hat bereits in die axillären (26 Fälle) bzw. intramammären (1 Fall) Lymphknoten metastasiert.

Die folgende Tabelle und Graphik illustriert noch einmal das Verhältnis von lymphknotennegativen zu lymphknotenpositiven Fällen, die 4 Fälle, in denen eine axilläre Metastasierung aus oben genannten Gründen nicht überprüft werden konnte, werden hier nicht aufgeführt.

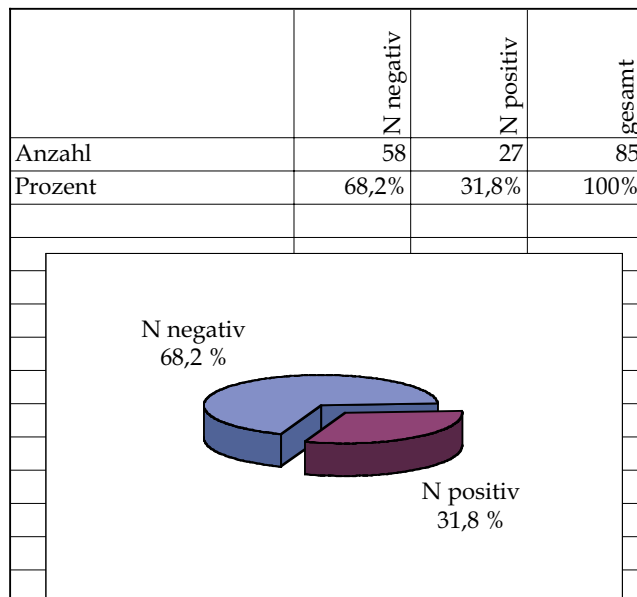


Abb. 21: Lymphknotenbefall der invasiven Karzinome

Als Minimum waren 0, als Maximum 19 und im Median 1 axillärer Lymphknoten befallen. Das paradox klingende Minimum 0 in der Gruppe der lymphknotenpositiven invasiven Karzinome erklärt sich durch den oben bereits erwähnten befallenen intramammären Lymphknoten ohne axillären Lymphknotenbefall, der als pTxpN1bi eingestuft wurde.

Entsprechend der TNM-Klassifikation wurde die Diagnose

pN1a	4 mal (dreimal 1 axillärer Lymphknoten (LK), einmal 2 LK befallen)
pN1bi	8 mal (dreimal 1 LK, viermal 2 LK, einmal 1 intramammärer LK)
pN1bii	3 mal (einmal 9 LK, zweimal 18 LK)
pN1biii	7 mal (fünfmal 1 LK, je einmal 9 und 11 LK)
pN1biv	2 mal (je 1 LK)
pN2	3 mal (jeweils 8, 11, 19 LK) gestellt.

Nur in einem einzigen Fall wurde eine Fernmetastasierung diagnostiziert. Es handelte sich dabei um eine 53jährige Patientin, bei der die Indikation zur Mammographie eine Hauteinziehung und ein tastbarer Knoten waren. Der tastbare Knoten wurde in der selben OP entfernt wie eine mammographisch auffällige nicht palpable Asymmetrie ohne Mikrokalk, dabei fand sich ein multifokales invasiv duktales Karzinom. Die Axilla-Resektion ergab 11 (von 22 untersuchten) befallene (fixierte)

Lymphknoten, also pN2, und beim weiteren Staging wurde eine ausgedehnte Metastasierung in die Leber und das Skelettsystem (Wirbelsäule, Schlüsselbeine, Becken u.a.) festgestellt.

3.5.6.5. Lymphknotenbefall in Abhängigkeit von der Tumorgroße

Mit zunehmender Tumorgroße wird auch der Prozentsatz der lymphknotenpositiven Fälle größer. Bei der Größe pT1a sind in 2 von 15 Fällen (13,3%) die Lymphknoten befallen, bei der Größe pT1b in 6 von 32 Fällen (18,7%), bei der Größe pT1c in 11 von 25 Fällen (44%), ist schließlich der Tumor größer als 2cm im Durchmesser oder wie bei den pTx-Fällen in der Ausdehnung nicht mehr meßbar oder findet sich gar eine Lymphangiosis carcinomatosa im Brustgewebe (Fälle \geq pT2) sind sogar in 8 von 13 Fällen (61,5%) die Lymphknoten befallen.

Tumorgroße	gesamt (Anzahl)	LK+ (Anzahl)	LK + (Prozent)
pT1a	15	2	13.3%
pT1b	32	6	18.7%
pT1c	25	11	44%
\geq pT2	13	8	61.5%
pT2	10	7	70%
pT3	0	0	
pT4	0	0	
pTx	3	1	33.3%

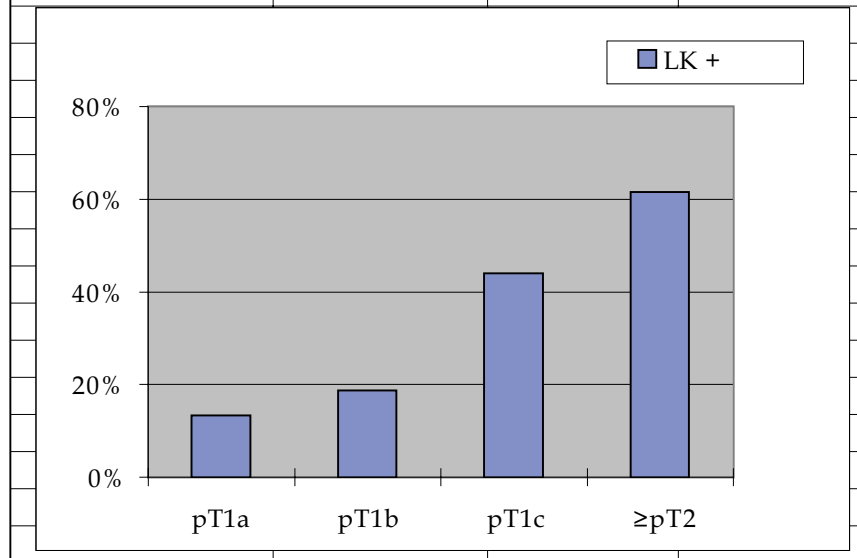


Abb. 22: Lymphknotenbefall in Abhängigkeit von der Tumorgroße

3.5.6.6. TNM-Einteilung der invasiven Karzinome

Fassen wir alle prognostisch wichtigen Informationen, die wir über die invasiven Karzinome haben, anhand der TNM-Klassifikation zusammen, findet sich ein großer Anteil – 58 (65,2%) der 89 invasiven Karzinome – der prognostisch günstigen Fälle, in denen noch kein Lymphknotenbefall festgestellt werden konnte. In 4 von 89 (4,5%) Fällen haben wir aus den oben ausgeführten Gründen keine Informationen über den Lymphknotenbefall. In 26 der 89 Fälle (29,2%) sind die axillären bzw. intramammären Lymphknoten befallen, ist aber keine Fernmetastasierung nachweisbar. Und in nur einem der 89 Fälle (1,1%) ist der Tumor zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits metastasiert.

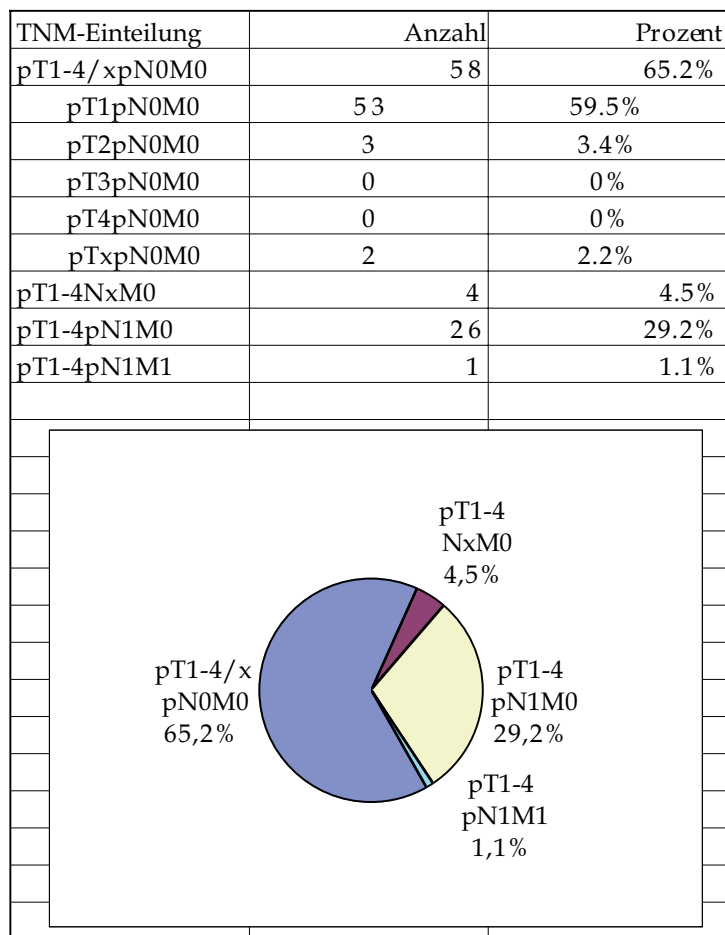


Abb. 23: TNM-Einteilung der invasiven Karzinome

3.5.6.7. Rezeptorstatus der invasiven Karzinome

Bei 7 der 89 invasiven Karzinome wurden die Rezeptoren nicht bestimmt. In 27 Fällen waren sowohl Östrogen- wie Progesteron-Rezeptor positiv, in 22 Fällen waren beide negativ, 3 mal war nur der Östrogenrezeptor und 30 mal nur der Progesteron-Rezeptor positiv.

3.5.6.8. Grading der invasiven Karzinome

In einem Fall wurde das Grading aus unbekannten Gründen nicht angegeben, in einem anderen Fall handelte es sich um eine Lymphangiosis carcinomatosa ohne Primärtumor, so daß auch hier kein Grading vorgenommen wurde.

In den übrigen 87 Fällen fiel das Grading folgendermaßen aus:

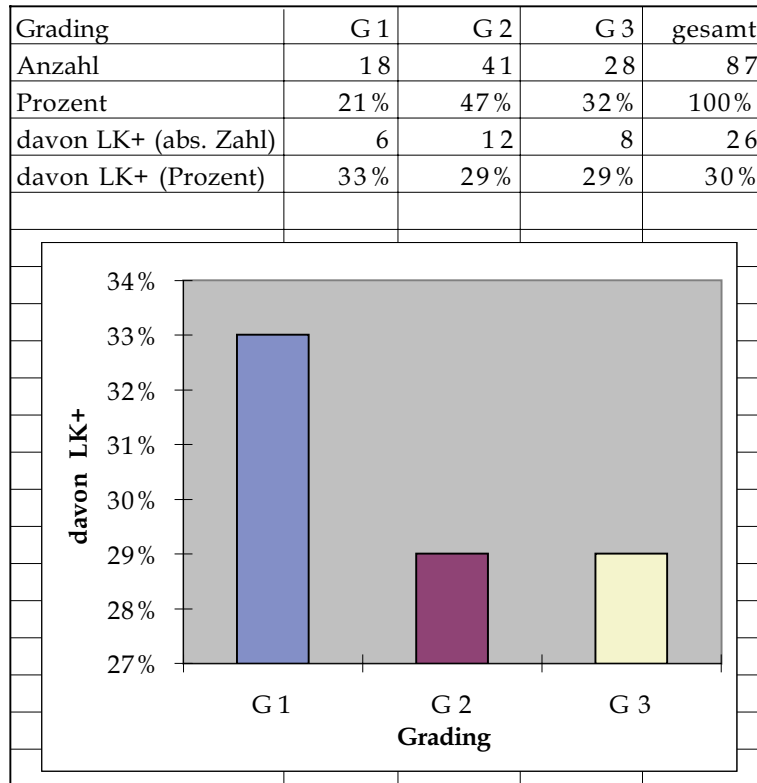


Abb. 24: Grading der invasiven Karzinome

Zwei Fälle, die von der Pathologie als G 1-2 klassifiziert wurden, wurde von uns der Gruppe G 2 zugeordnet, ebenso zwei Fälle, die als G 2-3 bezeichnet wurden, der Gruppe G 3.

In der Gruppe G 2 wurde in einem Fall, in der Gruppe G 3 in zwei Fällen auf eine Axilla-Resektion verzichtet.

Der jeweilige Prozentsatz lymphknotenpositiver Karzinome unterscheidet sich zwar nicht stark, entspricht aber keineswegs der Erwartung, daß gut differenzierte Tumoren (G 1) am wenigsten, mäßig differenzierte (G 2) etwas mehr und schlecht differenzierte (G 3) am häufigsten bereits in die axillären Lymphknoten metastasiert sind.

Das einzige Karzinom, das zum Zeitpunkt der Entdeckung bereits Fernmetastasen ausgebildet hatte, war der Gruppe G 2 zugeordnet.

3.5.6.9. In situ Karzinome

Das Lobuläre Carcinoma in situ (LCIS) wurde in unserem Patientengut in fünf Fällen gefunden – 2 ohne weitere maligne Veränderung, 2 zusammen mit einem Duktalen Carcinoma in situ (DCIS) und 1 in Verbindung mit einem invasiv lobulären Karzinom. Mittlerweile ist man sich in der Literatur weitgehend einig geworden, das LCIS lediglich als Markerläsion zu werten.

Anders hingegen das Duktale Carcinoma in situ: in 37 Fällen ausschließlich, in zwei Fällen zusammen mit einem LCIS, einmal in Verbindung mit einem invasiv lobulären Karzinom, und als Komponente des invasiv duktales Karzinoms relativ häufig auftretend, wollen wir es zumindest in den 39 Fällen, in denen es nicht mit einem invasiven Karzinom vergesellschaftet ist, gesondert untersuchen.

Das Grading wurde von der Pathologie in 9 Fällen (in der Tabelle als G ? bezeichnet) nicht bestimmt. Dreimal fand sich ein Grade 1, 13 Mal ein Grade 2 und 14 Mal ein Grade 3, wobei dem Grade 2 die Wertung »G 1-2« und dem Grade 3 die Wertungen »G2-3« und »G1-3« der leichteren Auswertbarkeit willen zugeordnet wurden.

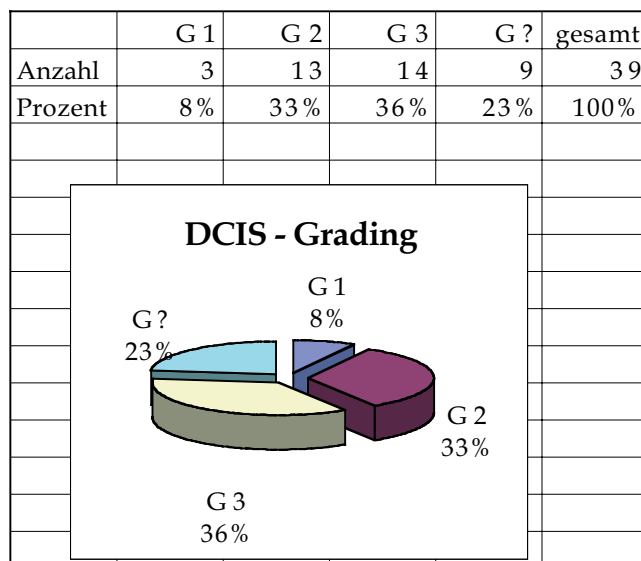


Abb. 25: Grading der DCIS

Neben dem Grading ist auch die histologische Untergruppe von prognostischem Interesse. Dabei wird in unserer Auswertung nur zwischen einem Komedo-DCIS und einem Non-Komedo-DCIS unterschieden. Als Komedo-DCIS gelten alle Fälle, bei denen die Komedo-Form des DCIS gefunden wurde, auch wenn sie von der kribriformen, soliden oder mikropapillären Form begleitet wurde.

Als Non-Komedo-Formen des DCIS werden gewertet: einzelnes Auftreten oder die Kombination aus solidem, kribriformem, mikropapillärem, intrazystisch papillärem DCIS, sowie ein Fall von solidem DCIS + LCIS.

Wie aus der folgenden Tabelle und Graphik hervorgeht, überwiegen die DCIS-Fälle, in denen ausschließlich oder unter anderem Komedo-Formen gefunden werden, mit 25 von 39 Fällen (64%) gegenüber 14 Non-Komedo-Formen (36%).

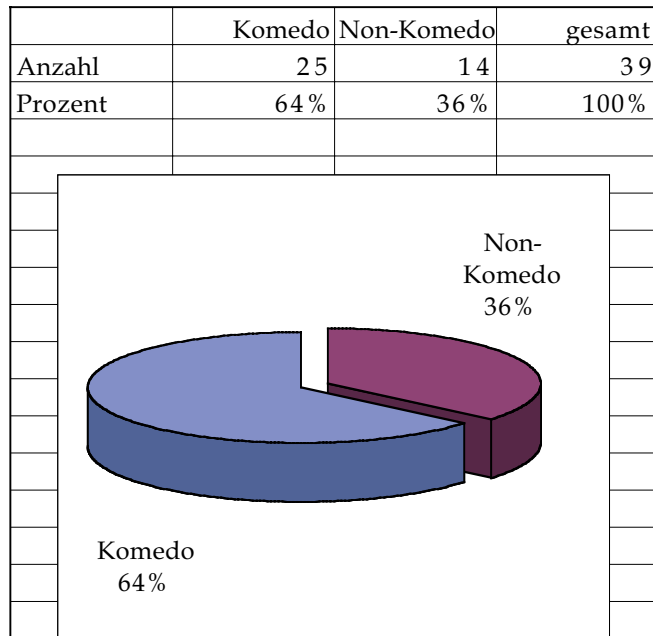


Abb. 26: Anteil Komedo-DCIS

Da sich im Zuge der intensiven Forschungen über das Duktale Carcinoma in situ gezeigt hat, daß sowohl höheres Grading wie auch die histologische Untergruppe Komedo-DCIS mit einer höheren Aggressivität sowie einer schlechteren Prognose assoziiert sind, und diese Parameter auch untereinander in Beziehung stehen, soll im Folgenden der Versuch unternommen werden, das Verhältnis von histologischer Untergruppe und Grading zu beleuchten.

In insgesamt 7 der 39 DCIS-Fälle ist das Kern-Grading nicht bekannt. Die übrigen Zahlen legen aber nahe, daß in der Tat die Komedo-Form mit einem höheren Grading assoziiert ist. Die 25 Komedo-Formen sind in keinem Fall der Gruppe G1, in 6 Fällen (24%) der Gruppe G2 und in der Mehrzahl – 16 (64%) – der Gruppe G3, also der mit der stärksten Atypie der Zellkerne, zugeordnet. In 3 Fällen (12%) ist das Kern-Grading nicht bekannt.

In der Non-Komedo-Gruppe dagegen finden sich in 21% (3 von 14 Fällen) Kerne mit geringer Atypie (G1), bei der Hälfte (7 Fälle) welche mit mittlerer Atypie und kein einziges Mal werden die Kerne der Gruppe mit starker Atypie (G3) zugeordnet. 4 Fälle (29%) sind unbekannt.

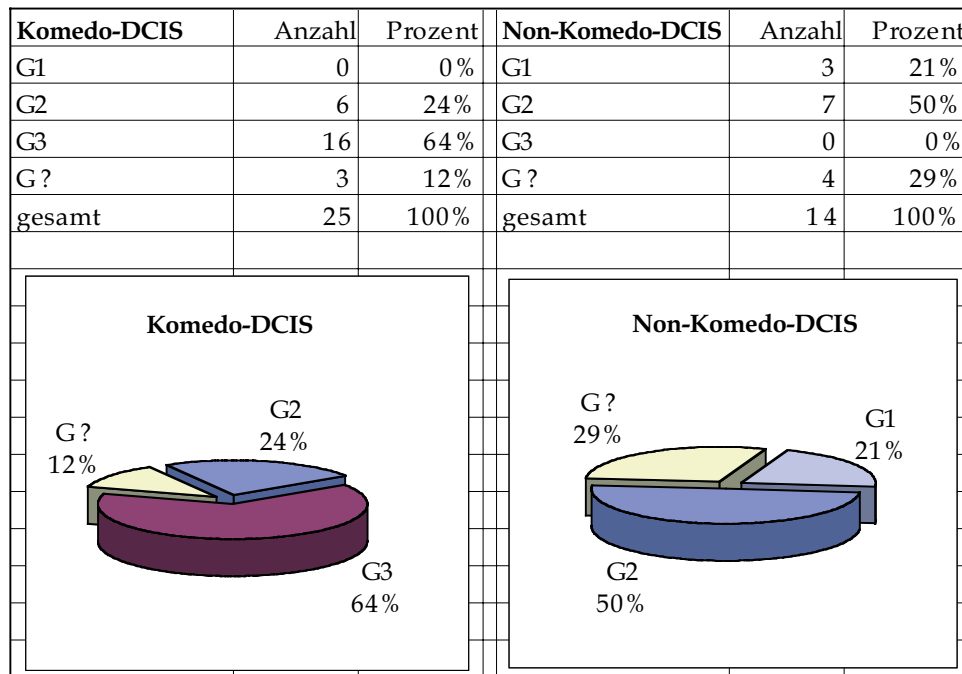


Abb. 27: Grading in Abhängigkeit von der Histologie des DCIS

3.5.6.10. Rezidive

Von den acht Rezidiven sind sechs invasiv, zwei in situ.

Ein Rezidiv in Form eines Duktalen Carcinoma in situ trat zwei Jahre nach einer Tumorexstirpation auf, die damals ebenfalls ein DCIS ergab.

Das andere Rezidiv in Form eines DCIS fand sich bei einer Patientin, bei der drei Jahre zuvor ein invasiv duktales Karzinom – pT2pN0M0 – brusterhaltend operiert worden war.

Zwei invasiv lobuläre Rezidive (bei einer Patientin) wurden ein Jahr nach brusterhaltender Therapie eines ebenfalls invasiv lobulären Karzinoms – pT2pN1bi(2/ 21)M0 – diagnostiziert.

Die vier invasiv duktales Rezidive fanden sich jeweils nach brusterhaltender Therapie eines invasiv duktales Karzinoms, und zwar

- 1 Jahr nach einem Karzinom pT1bpN0M0
- 12 Jahre nach einem Karzinom pT1pN0M0
- 2 Jahre nach einem Karzinom pT1bpN0M0
- 3 Jahre nach einem Karzinom pT1cpN0M0.

3.5.7. Korrelation der Histologie mit diversen Parametern

In diesem Kapitel wollen wir der Frage nachgehen, ob bestimmte Parameter die Wahrscheinlichkeit dafür erhöhen, daß ein malignes Geschehen Ursache der mammographischen Auffälligkeit ist.

Folgende Parameter sollen daraufhin untersucht werden:

Bezogen auf die Patientin untersuchen wir, wie relevant das Alter ist, der Menopausenstatus, die Indikation zur Mammographie, die Familienanamnese und die Tatsache, ob sie bereits früher schon einmal an einem Mammakarzinom erkrankt war. Auf der anderen Seite beleuchten wir den Einfluß des mammographischen Befundes, der Seite und der Lokalisation des Befundes und der fraglichen Tastbarkeit der Veränderung.

3.5.7.1. Korrelation Histologie – Alter der Patientin

Der Anteil der Karzinome an den entfernten Veränderungen steigt ganz eindeutig mit zunehmendem Alter an, wie der Blick auf folgende Tabelle und Graphik zeigt. Es findet sich eine aufsteigende Linie, mit nur einem Einbruch in der Altersgruppe zwischen 61 und 65 Jahren. Der Anteil der Karzinome beträgt bei den Frauen unter 50 Jahren 29,2% und steigt dann fast stetig auf 50% bei den Frauen über 71 Jahren.

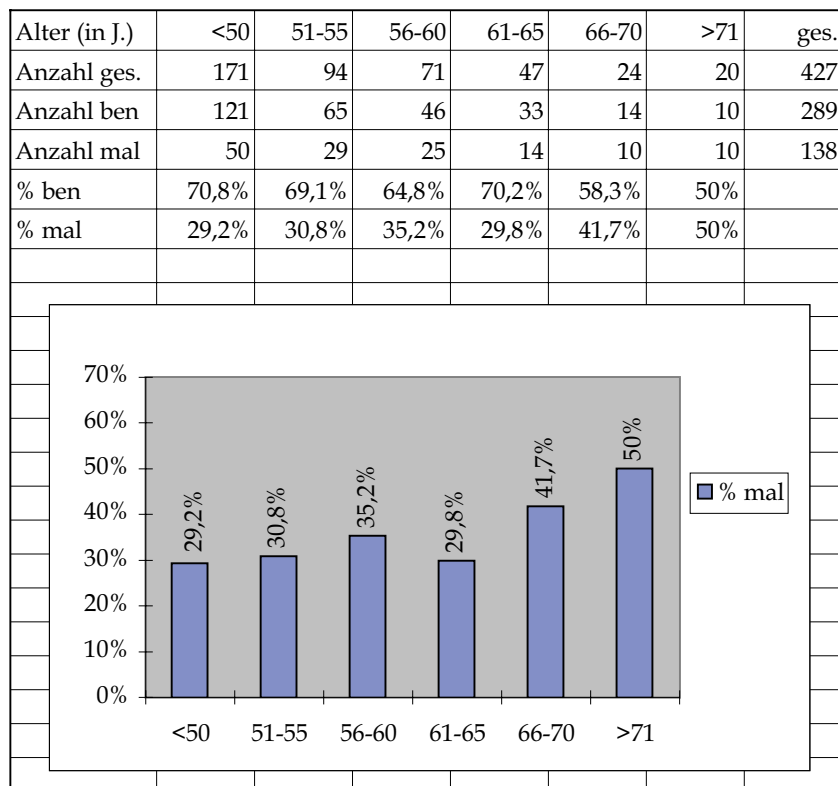


Abb. 28: Korrelation Histologie – Alter der Patientin

3.5.7.2. Korrelation Histologie – Menopausenstatus

Während bei den prämenopausalen Frauen mit einer Wahrscheinlichkeit von 30% ein Karzinom Grund für die mammographische Auffälligkeit ist, erhöht sich die Wahrscheinlichkeit bei Frauen im Klimakterium oder postmenopausal auf 33,7%, ein Unterschied von 3,7%. Dieser ist statistisch nicht signifikant.

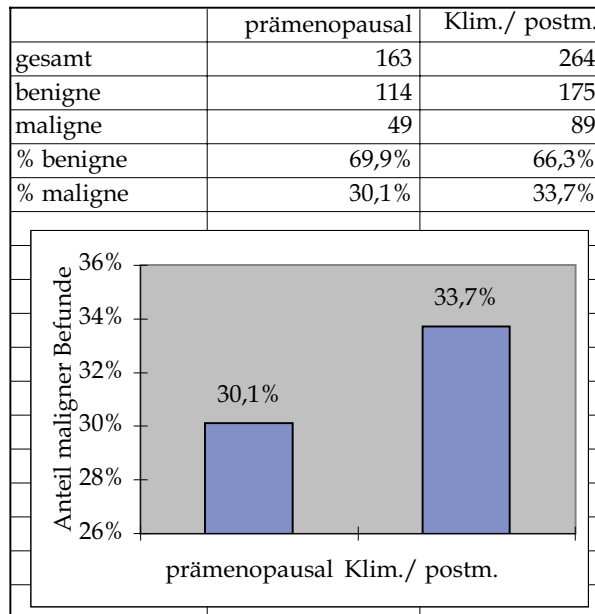


Abb. 29: Korrelation Histologie – Menopausenstatus

3.5.7.3. Korrelation Histologie – Indikation zur Mammographie

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen den Gründen, die zur Mammographie geführt haben, und der Histologie des entfernten Gewebestücks, so finden sich doch deutliche Unterschiede: Während bei Frauen, deren Mammographie nur zur Vorsorge angefertigt wurde, 28% der Tumorexstirpationen ein Karzinom ergeben, sind bei Frauen, die aufgrund eines früheren gleichseitigen oder kontralateralen Mammakarzinoms nachkontrolliert werden, 39,5% der auffälligen Mammographiebefunde maligne, und bei Frauen, deren Mammographie aufgrund von Beschwerden durchgeführt wurde, sogar 43%.

Faßt man diese drei Gruppen in zwei zusammen, ergeben sich in der Gruppe »Indikation Vorsorge« die oben bereits erwähnten 28% Karzinomwahrscheinlichkeit, während die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Malignoms in der Gruppe »Indikation Z.n. Mammakarzinom und / oder Beschwerden« 42% beträgt. Dieser Unterschied ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% statistisch signifikant.

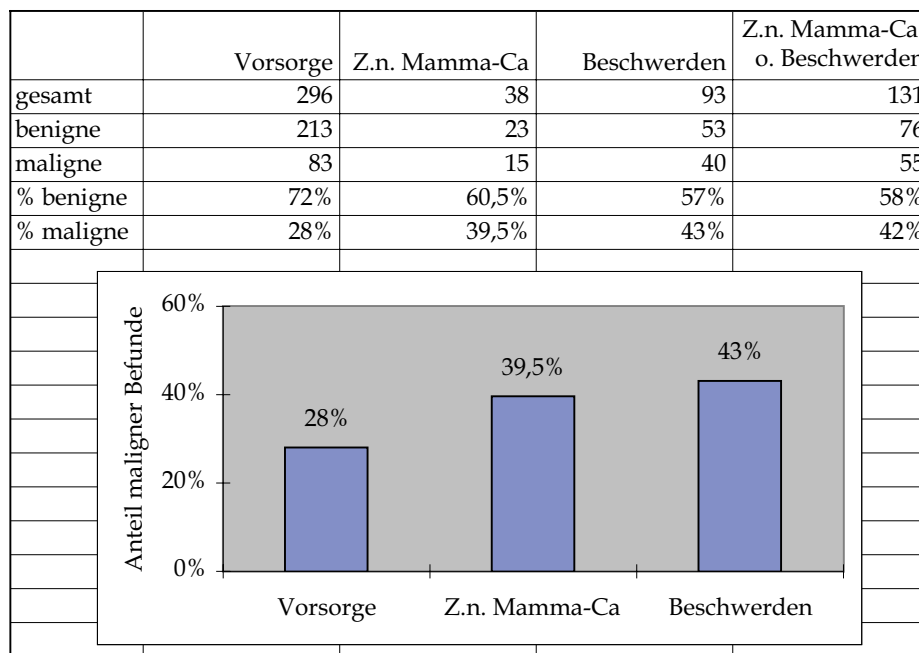


Abb. 30: Korrelation Histologie – Indikation zur Mammographie

3.5.7.4. Korrelation Histologie – Z.n. Mammakarzinom

Es ist bekannt, daß Frauen, die in der Vergangenheit bereits wegen eines Mammakarzinoms in Behandlung waren, ein erhöhtes Risiko aufweisen, an einem lokoregionären Rezidiv oder aber an einem neuen Mammakarzinom zu erkranken.

	Z.n. gleichseitigem Mamma-Ca	Z.n. kontralateralem Mamma-Ca	Z.n. Mamma-Ca gesamt	kein Mamma-Ca in der Vorgeschichte
gesamt	12	27	39	388
benigne	3	20	23	266
maligne	9	7	16	122
% benigne	25%	74,1%	59%	68,6%
% maligne	75%	25,9%	41%	31,4%

The bar chart displays the percentage of malignant findings for two groups. The y-axis is labeled 'Anteil maligner Befunde' and ranges from 0% to 60% in increments of 20%. The x-axis has two categories: 'Z.n. Mamma-Ca' and 'kein Mamma-Ca'. The bar for 'Z.n. Mamma-Ca' reaches 41%, and the bar for 'kein Mamma-Ca' reaches 31,4%.

Abb. 31: Korrelation Histologie – Z.n. Mammakarzinom

Frauen, die früher schon einmal an einem Mammakarzinom erkrankt waren – sei es auf der gleichen Seite oder kontralateral – haben eine Karzinom-Rate von 41%, Frauen ohne eine solche Vorgeschichte dagegen nur 31,4% – ein Unterschied von 9,6%, der statistisch aber nicht signifikant ist.

3.5.7.5. Korrelation Histologie – positive Familienanamnese

Ebenso ist gesichert, daß Frauen mit positiver Familienanamnese ein erhöhtes Mammakarzinom-Risiko aufweisen. Das Risiko ist um so höher, je näher die Verwandtschaft und je jünger die Erkrankte ist. In unserer Arbeit haben wir als positive Familienanamnese nur erkrankte weibliche Verwandte ersten Grades – also Mutter oder Schwester, theoretisch auch Tochter – gewertet, unabhängig vom Erkrankungsalter der Verwandten. Es finden sich 77 von 427 Frauen, die von einer Verwandten ersten Grades mit Mammakarzinom berichtet haben, gegenüber 350 Frauen, deren Familienanamnese in dieser Hinsicht leer ist. Die Frauen mit positiver Familiengeschichte haben in der Tat eine etwas erhöhte Karzinomrate: 35,1% gegenüber 31,7% bei den Frauen mit leerer Familienanamnese, ein Unterschied von 3,4%. Diese Differenz ist statistisch nicht signifikant.

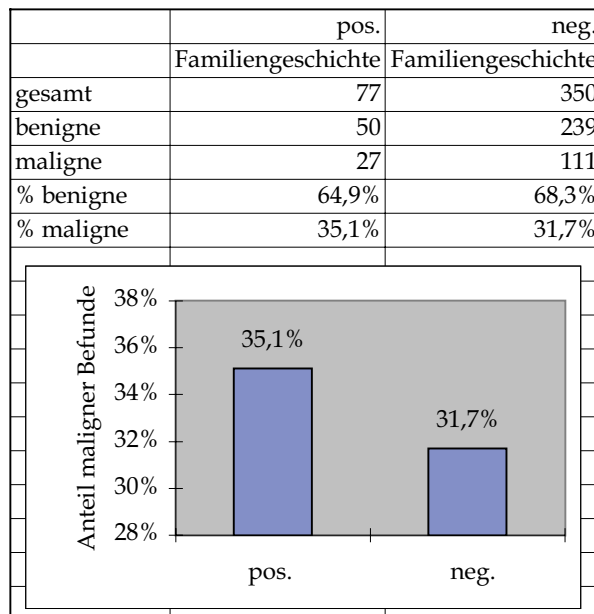


Abb. 32: Korrelation Histologie – positive Familienanamnese

3.5.7.6. Korrelation Histologie – mammographischer Befund

Von großer Bedeutung war für uns die Frage, inwieweit die Histologie des exstirpierten Gewebes mit dem auffälligen mammographischen Befund korreliert. Wir haben diesen in die folgenden zehn Gruppen eingeteilt: »klar umschriebene Verdichtung«, »unscharf begrenzte Verdichtung«, »sternförmige Veränderung« und »Asymmetrie oder Architekturstörung«, und zwar jeweils ohne und mit Mikrokalk getrennt, sowie »nur Mikrokalk« und »nicht beurteilbar«. Zur genaueren Beschreibung der mammographischen Befunde siehe bitte das Kapitel »Diagnostik«. Im folgenden wollen wir zunächst einmal nur fragen, in welchem Prozentsatz die jeweiligen mammographischen Auffälligkeiten auf maligne Veränderungen hinweisen. Wie aus der folgenden Tabelle mit Graphik ersichtlich, ist eine »klar umschriebene Verdichtung mit Mikrokalk« am seltensten (in 9%) auf eine bösartige Neubildung zurückzuführen, gefolgt von »Asymmetrie / Architekturstörung ohne Mikrokalk« (11%), »klar umschriebene Verdichtung ohne Mikrokalk« (14%), »unscharf begrenzte Verdichtung ohne Mikrokalk« (24%), »nur Mikrokalk« (28,4%) und »Asymmetrie / Architekturstörung mit Mikrokalk« (33%). Hinter den mammographischen Befunden »unscharf begrenzte Verdichtung mit Mikrokalk« (48%), »sternförmige Veränderung ohne Mikrokalk« (83%) und »sternförmige Veränderung mit Mikrokalk« (100%) verbergen sich in sehr hohem Ausmaß maligne Veränderungen.

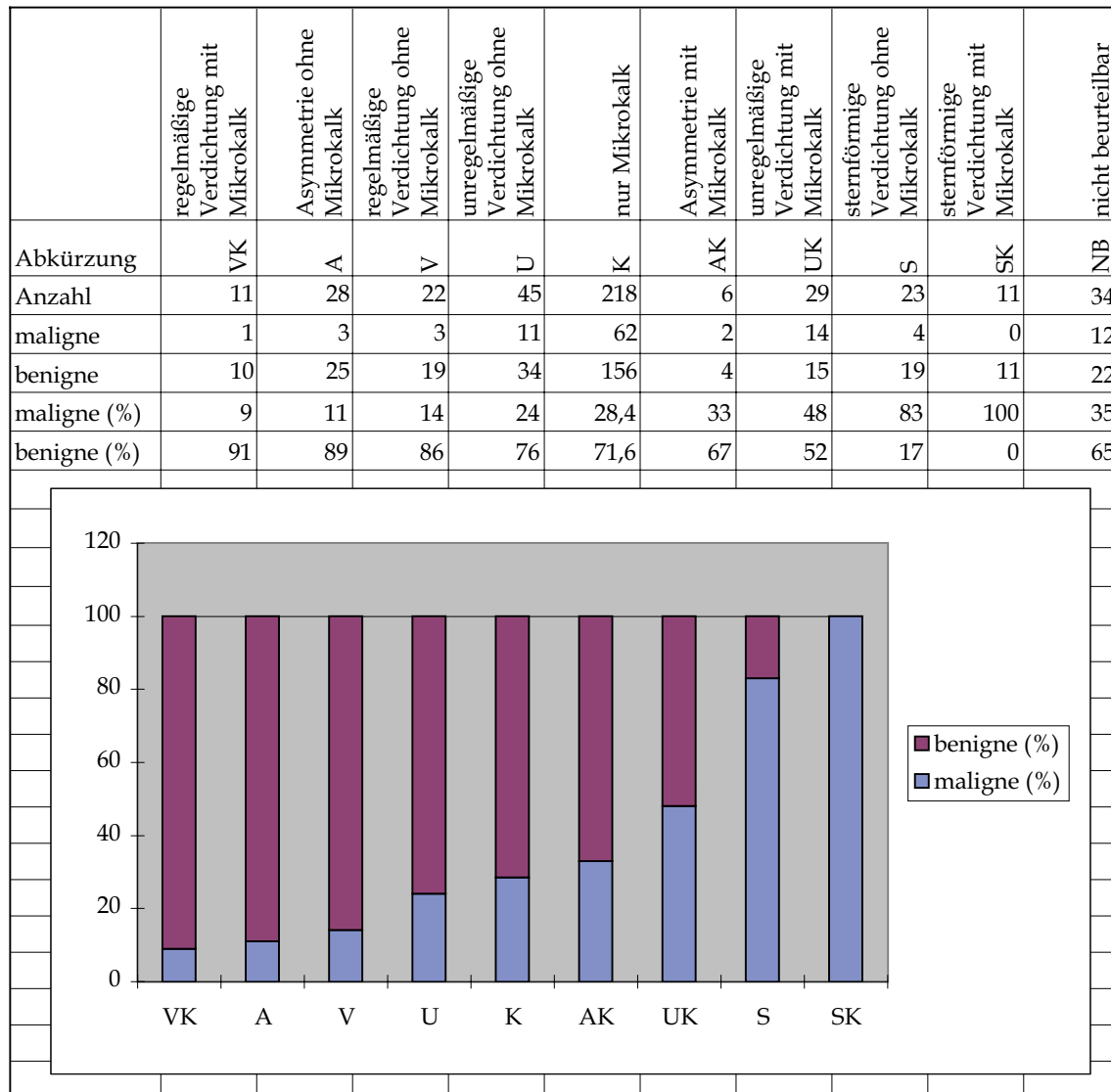


Abb. 33: Korrelation Histologie – mammographischer Befund

Versucht man nun, diese zunächst unübersichtliche Fülle ordnen, lassen sich mehrere einfache Aussagen treffen:

1. Klar umschriebene Verdichtungen spiegeln in der großen Mehrzahl gutartige Veränderungen wider, und zwar egal ob mit Mikrokalk (9% maligne) oder ohne (14% maligne).
2. Hinter sternförmigen Veränderungen stecken in der ganz überwiegenden Mehrzahl maligne Gewebeformationen, und zwar ebenfalls egal ob mit Mikrokalk (100% maligne) oder ohne (83% maligne).
3. In den restlichen Gruppen mammographischer Auffälligkeiten, nämlich »Asymmetrie / Architekturstörung« und »unscharf begrenzte Verdichtung« spielt der Mikrokalk eine wesentliche Rolle, was das Malignitätsrisiko angeht: bei den Asymmetrien / Architekturstörungen steigt dieses von 11% auf 33% bei gleichzeitigem Nachweis von mammographisch sichtbarem Mikrokalk, bei den unscharf begrenzten Verdichtungen von 24% auf 48%.
4. In der Gruppe »nur Mikrokalk« ist knapp ein Drittel (28,4%) maligne. Ob sich aus der Morphologie des Mikrokalks sowie der Anzahl der einzelnen Verkalkungen noch weitere Aussagen ableiten lassen, wollen wir in einem späteren Kapitel (3.5.8.) gesondert betrachten.

Um eine differenzierte Aussage über die Notwendigkeit einer sofortigen oder baldigen Tumorexstirpation bei einer bestimmten mammographischen Auffälligkeit treffen zu können, muß allerdings außer der simplen Feststellung »gutartig oder bösartig« die Histologie der exstirpierten Areale genauer betrachtet werden. Gibt es in der Gruppe der gutartigen Veränderungen welche mit Atypien und damit einem gewissen Entartungsrisiko, die mit bestimmten mammographischen Bildern korrelieren? Wie bilden sich bösartige, aber sich noch in situ befindliche Tumoren in der Mammographie ab? Und schließlich: bei welchen mammographischen Auffälligkeiten müssen wir am ehesten mit invasiven Tumoren rechnen?

Zunächst zwei Tabellen, die uns einen ersten Überblick über den Zusammenhang zwischen dem mammographischen Befund und der sich dahinter verbergenden Histologie geben sollen. Die erste Tabelle zeigt die absoluten Zahlen, die zweite Tabelle die prozentualen Verhältnisse; diese beziehen sich hier auf die histologischen Diagnosen, in die sich die jeweiligen Gruppen von mammographischen Auffälligkeiten aufgliedern. 100% sind also z.B. alle Befunde der Gruppe »Klar umschriebene Verdichtung mit Mikrokalk«.

Die mammographischen Befunde sind auch hier in der Reihenfolge ihrer Malignitätsrate geordnet (von der Gruppe »Klar umschriebene Verdichtung mit Mikrokalk« mit nur 9% malignen Veränderungen bis zur Gruppe »Sternförmige Veränderung mit Mikrokalk« mit 100% und der Gruppe »nicht beurteilbar«).

Mammographischer Befund im Vergleich zur Histologie								(in absoluten Zahlen)			
Mammographischer Befund	invasiv duktal (+ Rez.)	invasiv lobulär (+ Rez.)	invasiv Sonstiges	DCIS (+ Rez.)	LCIS	fibrozystische Mastopathie	proliferierende Mastopathie	prolif. Mastopathie mit Atypien	Fibroadenom	Sonstiges benigne	Gesamt
Klar umschriebene Verdichtung + Mikrokalk	1	-	-	-	-	8	1	-	1	-	11
Asymmetrie/Architekturstörung o. Mikrokalk	2	-	-	-	1	15	8	-	2	-	28
Klar umschriebene Verdichtung o. Mikrokalk	1	-	2	-	-	5	5	-	4	5	22
Unscharf begrenzte Verdichtung o. Mikrokalk	7	2	2	-	-	16	10	-	6	2	45
nur Mikrokalk	23	2	-	37	-	52	88	13	1	2	218
Asymmetrie/Architekturstörung + Mikrokalk	1	1	-	-	-	1	3	-	-	-	6
Unscharf begrenzte Verdichtung + Mikrokalk	7	2	2	3	-	5	5	1	3	1	29
Sternförmige Veränderung o. Mikrokalk	12	3	4	-	-	1	3	-	-	-	23
Sternförmige Veränderung + Mikrokalk	9	-	2	-	-	-	-	-	-	-	11
Nicht beurteilbar	4	2	4	1	1	10	4	2	5	1	34
gesamt	67	12	16	41	2	113	127	16	22	11	427

Tab. 9: Mammographischer Befund im Vergleich zur Histologie (in absoluten Zahlen)

Mammographischer Befund im Vergleich zur Histologie								(in Prozent)			
Mamm. Befund	invasiv duktal (+ Rez.)	invasiv lobulär (+ Rez.)	invasiv Sonstiges	DCIS (+ Rez.)	LCIS	fibrozystische Mastopathie	proliferierende Mastopathie	prolif. Mastopathie mit Atypien	Fibroadenom	Sonstiges benigne	Gesamt
Regelm. Verd. + M.	9,1%	-	-	-	-	72,7%	9,1%	-	9%	-	100%
Asymmetrie o. M.	7,1%	-	-	-	4%	53,6%	28,6%	-	7%	-	100%
Regelm. Verd. o. M.	4,5%	-	9%	-	-	22,7%	22,7%	-	18%	23%	100%
Unregelm. Verd. o. M.	15,6%	4%	4%	-	-	35,6%	22,2%	-	13%	4%	100%
nur Mikrokalk	10,5%	1%	-	17%	-	23,8%	40,4%	6%	0,5%	1%	100%
Asymmetrie + M.	16,7%	17%	-	-	-	16,7%	50,0%	-	-	-	100%
Unregelm. Verd. + M.	24,1%	7%	7%	10%	-	17,2%	17,2%	3%	10%	3%	100%
Sternf. Verd. o. M.	52,2%	13%	17%	-	-	4,3%	13,0%	-	-	-	100%
Sternf. Verd. + M.	81,8%	-	18%	-	-	-	-	-	-	-	100%
Nicht beurteilbar	11,8%	6%	12%	3%	3%	29,4%	11,8%	6%	15%	3%	100%
gesamt	15,7%	2,8%	3,7%	9,6%	0,5%	26,5%	29,7%	3,7%	5,1%	2,6%	100%

Tab. 10: Mammographischer Befund im Vergleich zur Histologie (in Prozent)

Dies wollen wir genauer betrachten. Im Folgenden sind nun alle zehn mammographischen Gruppen einzeln mit Tabelle und Graphik aufgeführt.

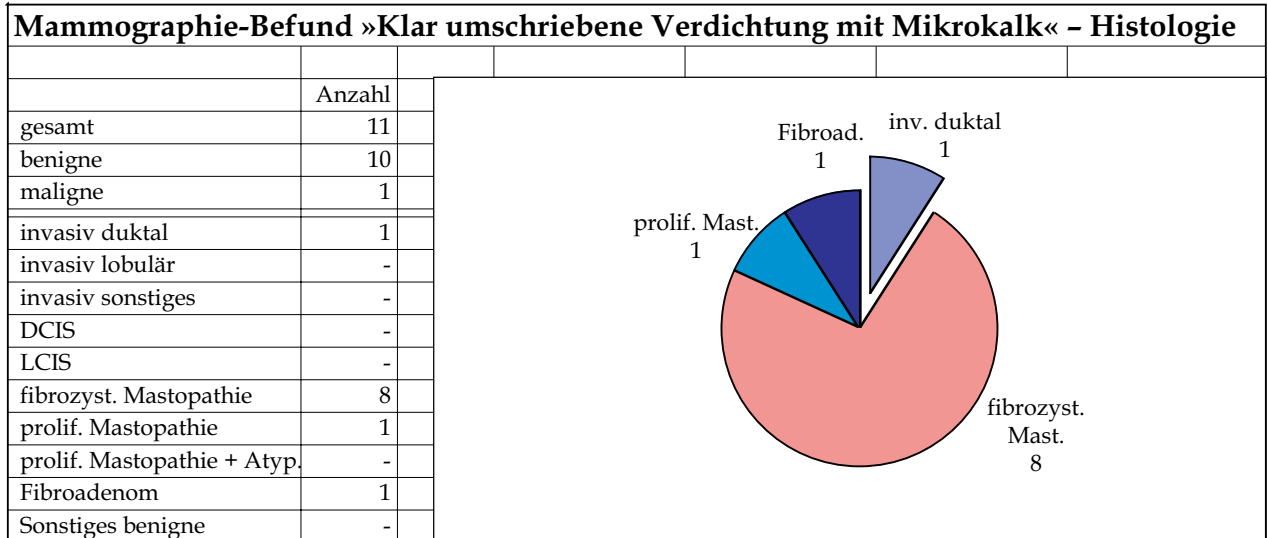


Abb. 34: Mammographie-Befund »Klar umschriebene Verdichtung mit Mikrokalk« – Histologie

Von insgesamt 11 Fällen, deren mammographischer Befund als »klar umschriebene Verdichtung mit Mikrokalk« beschrieben wurde, hat sich in der histologischen Aufarbeitung nur ein Fall als maligne herausgestellt: ein invasiv duktales Karzinom. Dieses pT1c-Karzinom war lymphknoten-negativ und betraf eine 56jährige Patientin, bei der zwei Jahre zuvor in der kontralateralen Mamma bereits ein lymphknotenpositives pT2-Karzinom diagnostiziert worden war.

Bei den 10 gutartigen Befunden dieser Gruppe handelte es sich hauptsächlich um eine fibrozystische Mastopathie (8), nur je einmal fand sich eine proliferierende Mastopathie sowie ein Fibroadenom.

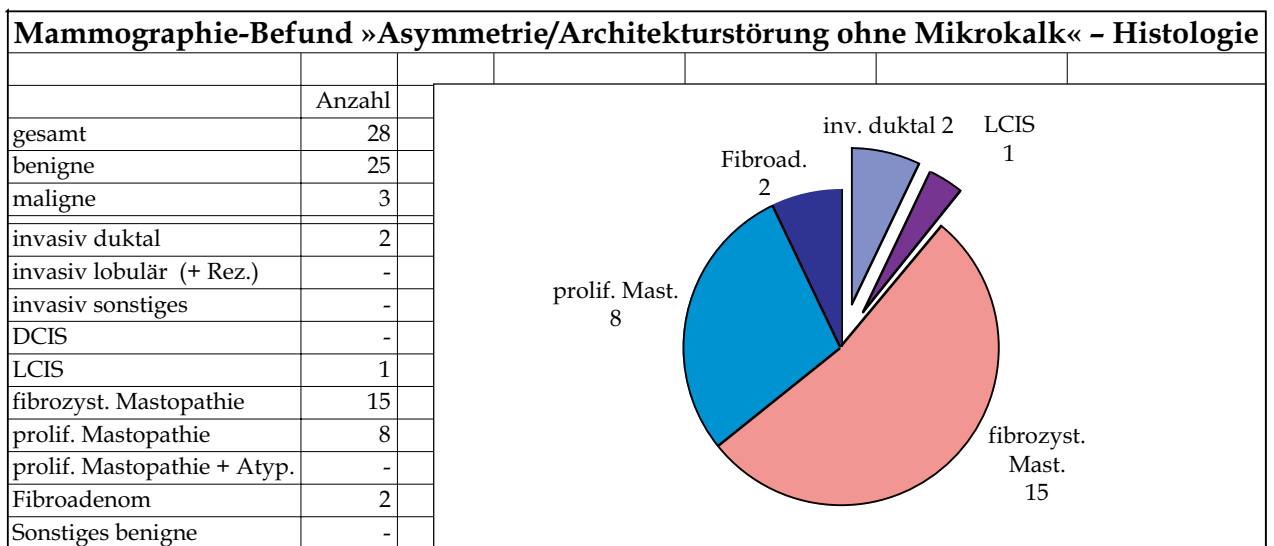


Abb. 35: Mammographie-Befund »Asymmetrie/Architekturstörung ohne Mikrokalk« – Histologie

Mammographische Auffälligkeiten, die sich nur als Asymmetrie oder Architekturstörung, also als architektonische Verziehung, als unbestimmte, nicht gut abgrenzbare Störung der normalerweise geordneten Architektur des Brustgewebes darstellten, und auch ohne Nachweis von Mikroverkalkungen, wurden in 3 von insgesamt 28 Fällen als maligne befunden:

2 invasiv duktales Karzinome und 1 Lobuläres Carcinoma in situ.

Das eine invasiv duktales Karzinom war klein (pT1b) und lymphknotennegativ.

Im zweiten Fall handelte es sich um eine 53jährige Patientin, bei der ein tastbarer Knoten und eine Hauteinziehung zur Mammographie geführt hatten. Diese hatte außer dem palpablen Knoten noch eine nicht tastbare Veränderung ergeben, woraufhin diese beide gleichzeitig entfernt wurden. Beide Gewebeteile zusammen ergaben einen multifokalen pT2-Tumor, der schon die Lymphknoten (pN2) befallen hatte und als einziger Fall in unserem Patientengut bereits Fernmetastasen gesetzt hatte: die Knochen-Szintigraphie ergab einen Befall von beiden Hemithoraces, der gesamten Wirbelsäule, beider Schlüsselbeine, des Darmbeins, des linken Sitzbeins und des linken Trochanter-Bereichs, in der Oberbauchsonographie sah man multiple z.T. konfluierende Metastasen im linken und rechten Leberlappen.

Das Lobuläre Carcinoma in situ war in unmittelbarer Nachbarschaft eines Fibroadenoms gefunden worden. Da sich LCIS mammographisch nicht abbilden und praktisch immer als reine Zufallsbefunde gefunden werden, war auch hier wohl das Fibroadenom das histologische Korrelat der mammographischen Veränderung. Bei dieser 48jährigen Patientin war unabhängig davon in der anderen Mamma ein lymphknotennegatives invasiv duktales pT2-Karzinom diagnostiziert worden. Die gutartigen Befunde in dieser Gruppe waren 15 Fälle von fibrozystischer Mastopathie, 8 von proliferierender Mastopathie und 2 Fibroadenome.

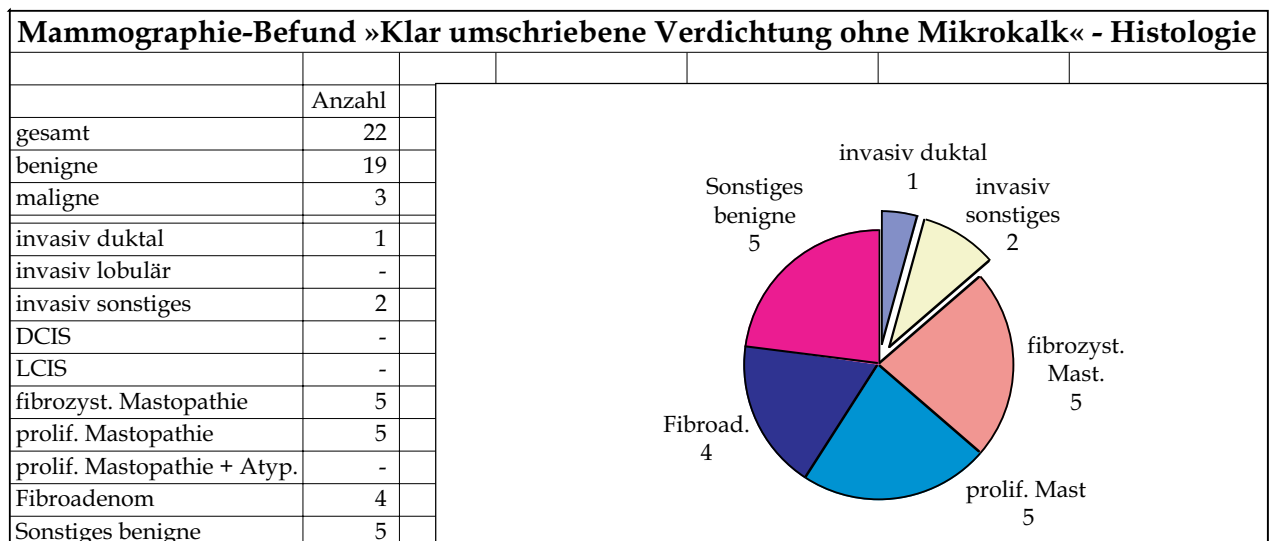


Abb. 36: Mammographie-Befund »Klar umschriebene Verdichtung ohne Mikrokalk« – Histologie

Auch bei »klar umschriebenen Verdichtungen ohne Mikrokalk« finden sich nicht oft maligne Befunde. Von insgesamt 22 Fällen waren 3 maligne, und zwar in Form eines invasiv duktales Karzinoms und zweier sonstiger Karzinome.

Das invasiv duktales Karzinom betraf eine 65jährige Frau, deren Mammographie aufgrund eines tastbaren Knotens in der Axilla veranlaßt worden war. Die Tumorexstirpation ergab einen pT1cpN1biv-Tumor.

Die beiden sonstigen Karzinome waren: ein invasiv undifferenziertes Karzinom (pT1bpN0) bei einer 57jährigen Frau, bei der 11 Jahre zuvor ein (nicht näher bezeichnetes) Karzinom in der kontralateralen Mamma behandelt worden war, sowie einen intramammären Lymphknoten mit der Histologie eines medullären Karzinoms ohne Primärtumor bei einer 45jährigen Patientin (damit pTxpN1bi).

Die gutartige Gruppe bestand aus 5 Fällen von fibrozystischer Mastopathie, 5 Fällen von proliferierender Mastopathie, 4 Fibroadenomen und 5 sonstigen benignen Befunden (1 Lipom, 2 Hamartome, ein normaler intramammärer Lymphknoten und ein Papillom).

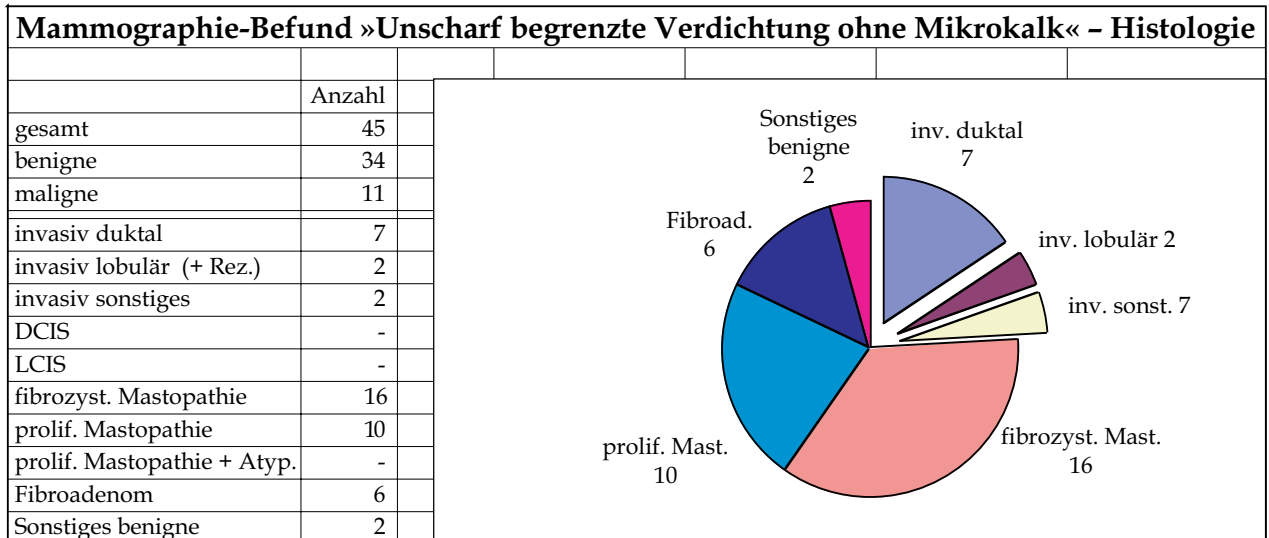


Abb. 37: Mammographie-Befund »Unscharf begrenzte Verdichtung ohne Mikrokalk« – Histologie

»Unscharf begrenzte Verdichtungen ohne Mikrokalk«, Verdichtungen also, die nicht auf allen Seiten gut abgrenzbar sind, spiegeln in 11 von 45 Fällen eine bösartige Veränderung wider: 7 invasiv duktale, 2 invasiv lobuläre sowie 2 sonstige invasive Karzinome.

Von den 7 invasiv dukталen Karzinomen waren 6 relativ klein (1 pT1a und 5 pT1b) und lymphknotennegativ, das siebte ein pT1cpN1bi-Tumor bei einer 52jährigen Frau, bei der eine blutige Sekretion der Mamille zur Mammographie geführt hatte.

Das eine invasiv lobuläre Karzinom war ein Rezidiv vier Jahre nach der Diagnose eines pT2pN1bi-Tumors bei einer jetzt 46jährigen Frau.

Im Falle des zweiten invasiv lobulären Karzinoms war die Mammographie aufgrund von Schmerzen in der Mamma angefertigt und zwei verdächtige Herde blaumarkiert und exstirpiert worden (der andere zeigte sich als »Asymmetrie / Architekturstörung mit Mikrokalk«), die zusammen einen pT2-Tumor mit Lymphknotenbefall (pN1bii) ergaben.

Die beiden sonstigen invasiven Karzinome waren tubulär (pT1bpN0) und muzinös (pT1cpN0). Auf der gutartigen Seite finden sich 16 fibrozystische sowie 10 proliferierende Mastopathien, 6 Fibroadenome und 2 sonstige benigne Befunde (1 Milchgangspapillom und 1 Hamartom).

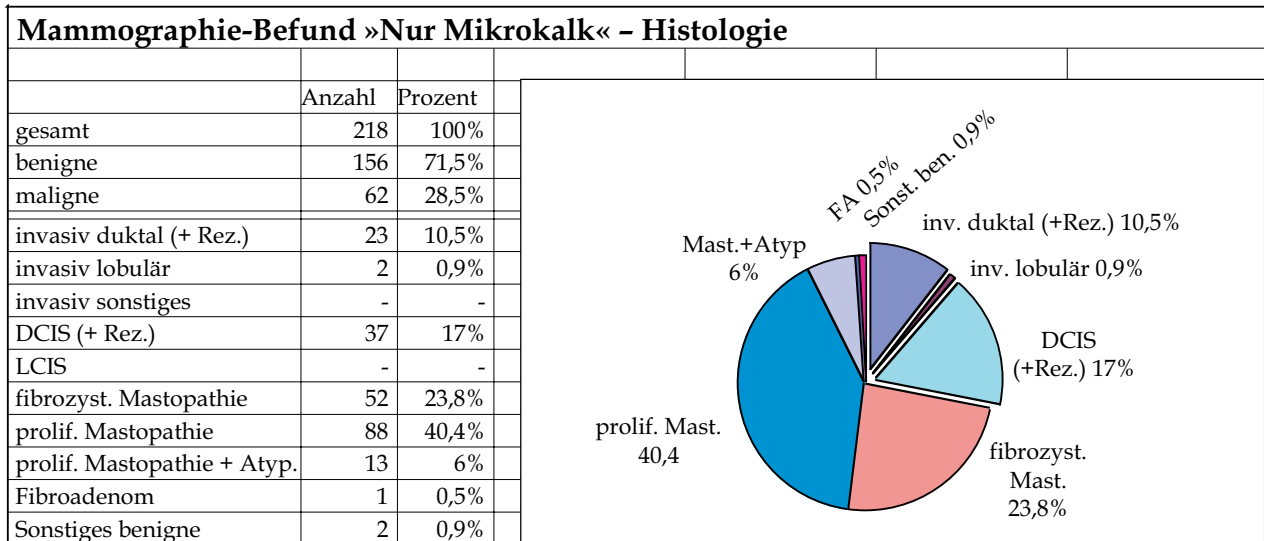


Abb. 38: Mammographie-Befund »Nur Mikrokalk« – Histologie

Interessant und heterogen die mammographisch nur als meist gruppierte Mikroverkalkungen sichtbaren Fälle: bei einer Malignitätsrate von 28,5% (62 von 218) waren 23 invasiv duktales und 2 invasiv lobuläre Karzinome sowie 37 Duktale Carcinomata in situ.

Von den 23 invasiv duktales Karzinomen waren 13 lymphknotennegativ (8 pT1a, 3 pT1b, 1 pT1c, 1 pT2), 6 lymphknotenpositiv (1 pT1b, 3 pT1c, 2 pT2), in 2 Fällen wurden die Lymphknoten nicht untersucht (1 pT1b, 1 pT4d mit Lymphangiosis carcinomatosa) und 2 Fälle waren Rezidive von invasiv duktales Karzinomen (das eine 6 Monate nach Therapie eines pT1bpN0-Tumors, das andere 2 1/2 Jahre nach Therapie eines pT1cpN0-Tumors).

Bei 13 von 23 invasiv duktales Karzinomen wird im histologischen Befund ausdrücklich eine mehr oder weniger ausgedehnte intraduktale Komponente erwähnt, von diesen 13 ist nur 1 lymphknoten-positiv.

Die 2 invasiv lobulären Karzinome waren beide lymphknotennegativ (pT1a und pT1b).

Als gutartige Befunde fanden sich 52 Fälle von fibrozystischer, 88 Fälle von proliferierender Mastopathie ohne Atypien und 13 Fälle von proliferierender Mastopathie mit Atypien.

Desweiteren bildeten sich 1 Fibroadenom und 2 sonstige benigne Veränderungen (1 Papillom, 1 Fettgewebsnekrose) nur als Mikroverkalkungen ab.

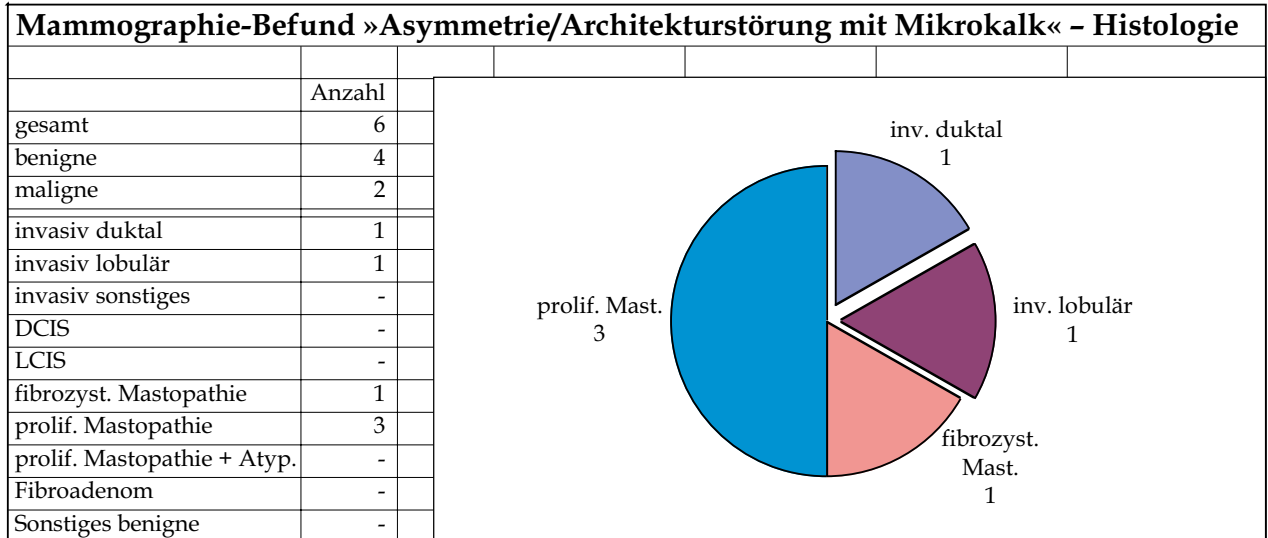


Abb. 39: Mammographie-Befund »Asymmetrie/Architekturstörung mit Mikrokalk« – Histologie

Sobald sich zusätzlich zur »Asymmetrie / Architekturstörung« auch noch Mikroverkalkungen finden, steigt das Malignitätsrisiko ganz erheblich von 11% auf 33%. Allerdings ist die Gesamtanzahl von 6 Fällen sehr niedrig. Bei den beiden malignen Befunden handelt es sich um ein invasiv duktales und ein invasiv lobuläres Karzinom.

Das invasiv duktales Karzinom wurde als pTx eingestuft, da nach mehreren Tumorexstirpationen, einer Nachresektion und der folgenden Ablatio die Ausdehnung des Tumors nicht mehr bestimmbar war, die Lymphknoten waren nicht befallen.

Das invasiv lobuläres Karzinom war aufgrund von Schmerzen und nachfolgender Mammographie bei einer 59jährigen Patientin aufgefallen und wurde als pT2pN1bii klassifiziert.

Die 4 gutartigen Diagnosen sind 1 fibrozystische Mastopathie und 3 proliferierende Mastopathien.

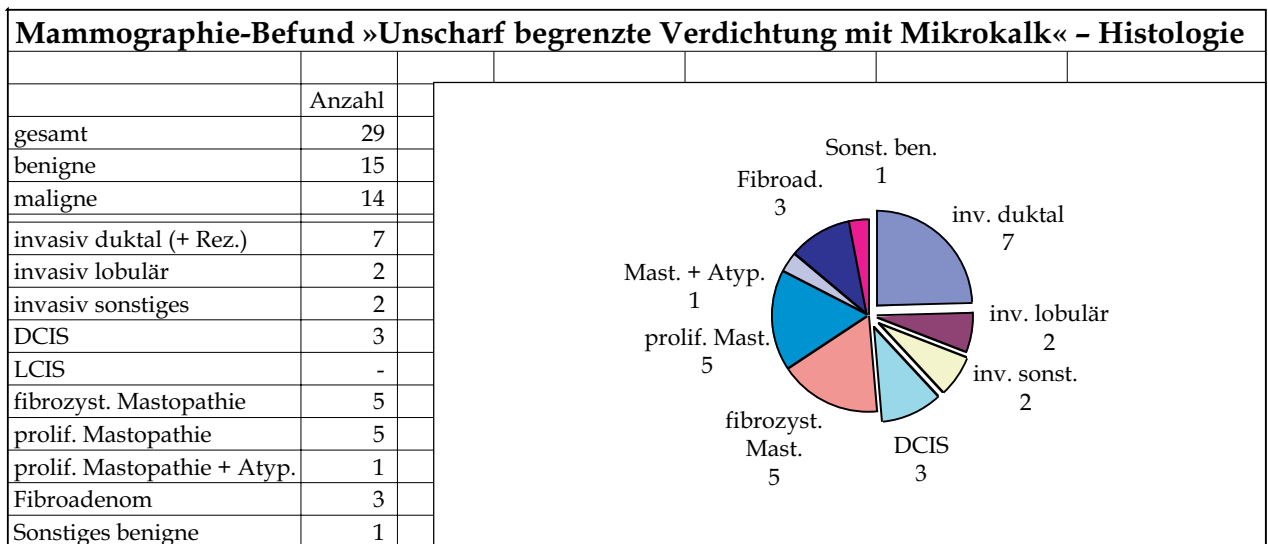


Abb. 40: Mammographie-Befund »Unschärf begrenzte Verdichtung mit Mikrokalk« – Histologie

Ein hohes Malignitätsrisiko bergen »unschärf begrenzte Verdichtungen mit Mikrokalk«: von 29 sind 14 maligne, und zwar 7 invasiv duktales, 2 invasiv lobuläres, 2 sonstige invasive Karzinome sowie 3 Fälle von DCIS. Die 7 invasiv duktales Karzinome setzen sich zusammen aus 5 lymph-

knotennegativen (1 pT1a, 2 pT1b, 1 pT1c, 1 pT2), 1 lymphknotenpositiven Tumor (pT2pN1biii) und 1 Rezidiv zwei Jahre nach einem pT1bN0-Tumor. Die 2 invasiv lobulären Karzinome sind ein lymphknotennegativer pT2(m)-Tumor und ein pT1cpN2-Tumor. Bei den beiden sonstigen invasiven Karzinomen handelt es sich um einen muzinösen pT1bpN0- und einen tubulären pT1bpN0-Tumor. An gutartigen Befunden finden sich 5 fibrozystische Mastopathien, 5 proliferierende Mastopathien ohne Atypien und 1 mit Atypien, 3 Fibroadenome und 1 sonstiger benigner Befund (Hamartom).

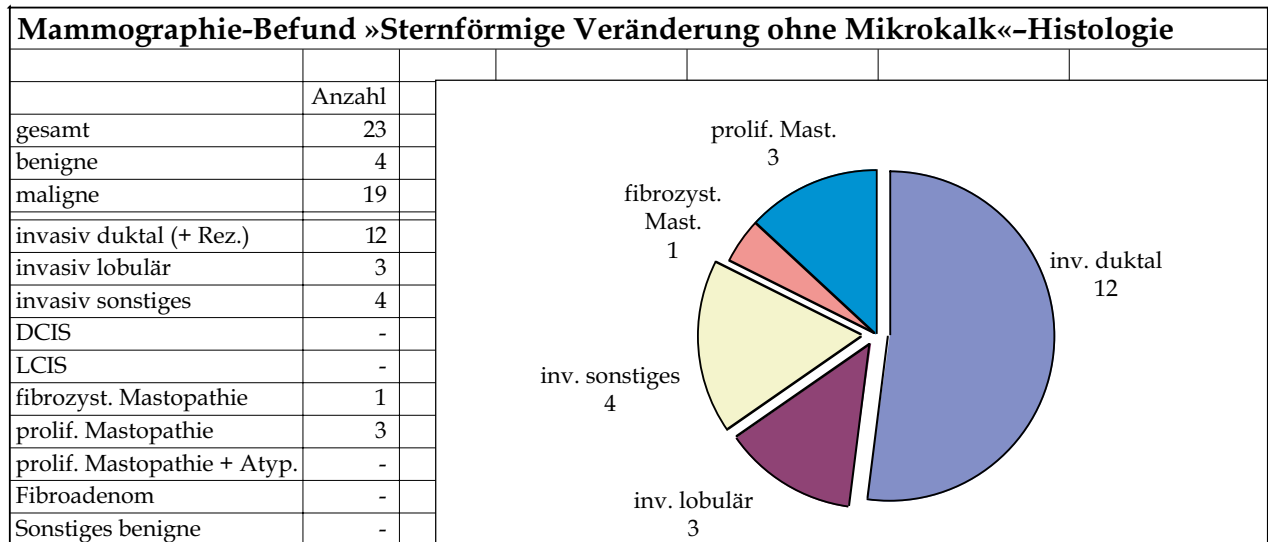


Abb. 41: Mammographie-Befund »Sternförmige Veränderung ohne Mikrokalk« – Histologie

Die »sternförmigen Veränderungen« insgesamt sind schon fast pathognomonisch für invasive Karzinome. Ohne Nachweis von zusätzlichen Mikroverkalkungen sind in unserem Patientengut von 23 Fällen 19 maligne, und zwar 12 invasiv duktales, 3 invasiv lobuläre und 4 sonstige invasive Karzinome. Die 12 invasiv duktales Karzinomen bestehen aus 9 lymphknotennegativen Tumoren (1 pT1a, 1 pT1b, 6 pT1c, 1 pTx), 2 lymphknotenpositiven pT1b-Tumoren und 2 Lokalrezidiven, einmal 12 Jahre, einmal 8 Jahre später. Die 3 invasiv lobulären Karzinome sind lymphknoten-negativ (pT1a, pT1b(m), pT1c) und bei den 4 sonstigen invasiven Karzinomen handelt es sich um 3 tubuläre – 2 pT1bpN0, 1 pT1cpN1bi – und 1 tubulo-lobuläres pT2pN0-Karzinom. Die 4 gutartigen Befunde sind 1 fibrozystische Mastopathie und 3 proliferierende Mastopathien.

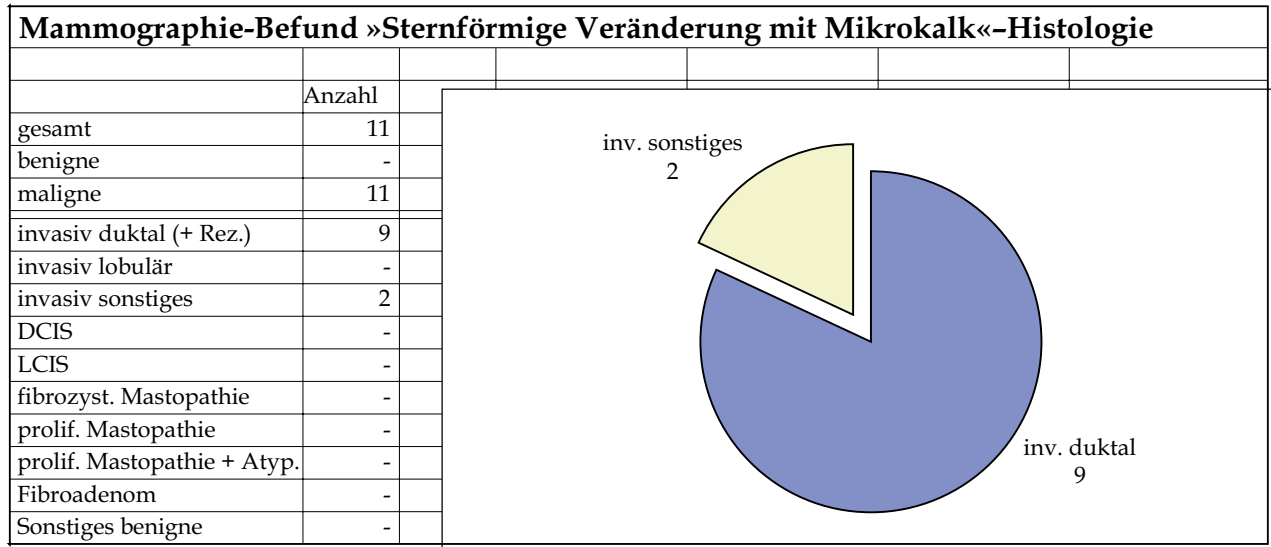


Abb. 42: Mammographie-Befund »Sternförmige Veränderung mit Mikrokalk« – Histologie

Ist die »sternförmige Veränderung« auch noch »mit Mikrokalk« vergesellschaftet, steigt das Malignitätsrisiko in unserer Studie auf 100%. Alle 11 derartigen Mammographie-Befunde haben sich als maligne herausgestellt, und zwar in 9 Fällen als invasiv duktales Karzinom und in 2 Fällen als sonstiges invasives Karzinom.

Von den 9 invasiv duktales Karzinomen sind nur 3 lymphknotennegativ (alle pT1b), die anderen 6 hatten sich bereits in die Lymphknoten ausgebreitet (1 pT1a, 2 pT1b, 2 pT1c, 1 pT2).

Die beiden sonstigen invasiven Karzinome sind tubulär und als pT1cpN1bi klassifiziert.

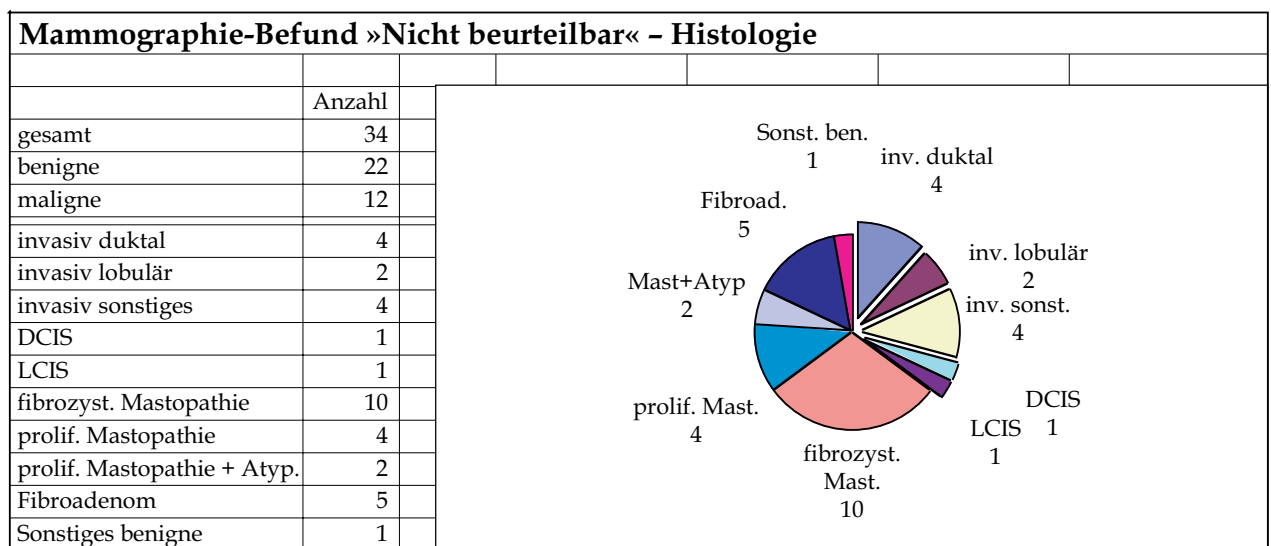


Abb. 43: Mammographie-Befund »nicht beurteilbar« – Histologie

Leider waren in insgesamt 34 Fällen die Mammographien nicht beurteilbar und somit keiner Gruppe zuzuordnen. Entweder lagen sie nicht mehr vor, oder nur in einer Ebene. Die Befunde dieser Gruppe sind erwartungsgemäß bunt gemischt: 22 sind benigne, 12 maligne. An malignen Befunden finden wir 4 invasiv duktales, 2 invasiv lobuläre und 4 sonstige invasive Karzinome sowie 1 DCIS und 1 LCIS. Benigne Befunde sind: 10 Fälle von fibrozystischer Mastopathie, 4 von proliferierender Mastopathie ohne, 2 mit Atypien, 5 Fibroadenome und 1 sonstiger benigner Befund.

Im Folgenden soll nun noch das Verhältnis zwischen mammographischem Befund und der Histologie aus einem anderen Blickwinkel betrachtet werden. Wurde oben gefragt, welche Histologien den jeweiligen mammographischen Befunden zugrundelagen, sollen nun die einzelnen histologischen Veränderungen daraufhin untersucht werden, in welcher Häufigkeit sie sich als bestimmte mammographische Veränderungen manifestieren.

Zunächst ein Überblick:

Histologie im Vergleich zum mammographischen Befund							(in absoluten Zahlen)				
Mammographischer Befund	invasiv duktal (+ Rez.)	invasiv lobulär (+ Rez.)	invasiv Sonstiges	DCIS (+ Rez.)	LCIS	fibrozystische Mastopathie	proliferierende Mastopathie	prolif. Mastopathie mit Atypien	Fibroadenom	Sonstiges benigne	Gesamt
Klar umschriebene Verdichtung + Mikrokalk	1	-	-	-	-	8	1	-	1	-	11
Asymmetrie/ Architekturstörung o. Mikrokalk	2	-	-	-	1	15	8	-	2	-	28
Klar umschriebene Verdichtung o. Mikrokalk	1	-	2	-	-	5	5	-	4	5	22
Unscharf begrenzte Verdichtung o. Mikrokalk	7	2	2	-	-	16	10	-	6	2	45
nur Mikrokalk	23	2	-	37	-	52	88	13	1	2	218
Asymmetrie/ Architekturstörung + Mikrokalk	1	1	-	-	-	1	3	-	-	-	6
Unscharf begrenzte Verdichtung + Mikrokalk	7	2	2	3	-	5	5	1	3	1	29
Sternförmige Veränderung o. Mikrokalk	12	3	4	-	-	1	3	-	-	-	23
Sternförmige Veränderung + Mikrokalk	9	-	2	-	-	-	-	-	-	-	11
Nicht beurteilbar	4	2	4	1	1	10	4	2	5	1	34
gesamt	67	12	16	41	2	113	127	16	22	11	427

Tab. 11: Histologie im Vergleich zum mammographischen Befund (in absoluten Zahlen)

In der folgenden Tabelle sind lediglich die absoluten Zahlen durch Prozentangaben ersetzt; diese beziehen sich jetzt auf die mammographischen Befunde, durch die die jeweiligen histologischen Veränderungen auffällig geworden waren. 100% sind also z.B. alle invasiv dukta len Karzinome.

Histologie im Vergleich zum mammographischen Befund								(in Prozent)			
Mamm. Befund	invasiv duktal (+ Rez.)	invasiv lobulär (+ Rez.)	invasiv Sonstiges	DCIS (+ Rez.)	LCIS	fibrozystische Mastopathie	proliferierende Mastopathie	prolif. Mastopathie mit Atypien	Fibroadenom	Sonstiges benigne	gesamt
Gesamt (abs. Zahlen)	67	12	16	41	2	113	127	16	22	11	427
Klar umschr. Verd. + M.	1,5%	-	-	-	-	7,1%	0,8%	-	5%	-	2,6%
Asymmetrie/ Arch. o. M.	3,0%	-	-	-	50%	13,3%	6,3%	-	9%	-	6,6%
Klar umschr. Verd. o. M.	1,5%	-	12%	-	-	4,4%	3,9%	-	18%	45%	5,1%
Unschärf begr. Verd. o. M.	10,5%	17%	12%	-	-	14,2%	7,9%	-	27%	18%	10,5%
nur Mikrokalk	34,3%	17%	-	90%	-	46,0%	69,3%	81%	5%	18%	51,0%
Asymmetrie/ Arch. + M.	1,5%	8%	-	-	-	0,9%	2,4%	-	-	-	1,4%
Unschärf begr. Verd. + M.	10,5%	17%	12%	7%	-	4,4%	3,9%	6%	14%	9%	6,8%
Sternf. Veränd. o. M.	17,9%	25%	25%	-	-	0,9%	2,4%	-	-	-	5,4%
Sternf. Veränd. + M.	13,4%	-	12%	-	-	-	-	-	-	-	2,6%
Nicht beurteilbar	6,0%	17%	25%	2%	50%	8,8%	3,1%	12%	23%	9%	8,0%
gesamt (%)	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%	100%

Tab. 12: Histologie im Vergleich zum mammographischen Befund (in Prozent)

Nun zu den einzelnen histologischen Gruppen. In den Tabellen sind die mammographischen Befunde nach absteigender Häufigkeit geordnet und niedrige Zahlen zusammen mit der Rubrik »Nicht beurteilbar« zur Gruppe »Rest« zusammengefaßt.

Die wichtigste Gruppe ist sicherlich das invasiv duktales Karzinom, einmal weil es zahlenmäßig die größte maligne Gruppe darstellt, zum zweiten weil es zusammen mit dem invasiv lobulären Karzinom die schlechteste Prognose der Mammakarzinome hat und eine frühe Erkennung daher besonders wichtig ist.

Von insgesamt 67 invasiv duktales Karzinomen fielen 23 allein durch Mikrokalk im Mammogramm auf, in 12 Fällen war eine sternförmige Veränderung ohne Mikrokalk, in 9 Fällen mit Mikrokalk, sowie in je 7 Fällen eine unscharf begrenzte Verdichtung mit bzw. ohne Mikrokalk der Auslöser für die diagnostische Tumorexstirpation. Die Gruppe »Rest« (9) besteht aus 2 Fällen von Asymmetrie / Architekturstörung ohne Mikrokalk, je 1 Fall von klar umschriebener Verdichtung ohne bzw. mit Mikrokalk und Asymmetrie / Architekturstörung mit Mikrokalk sowie 4 nicht beurteilbaren Mammographien.

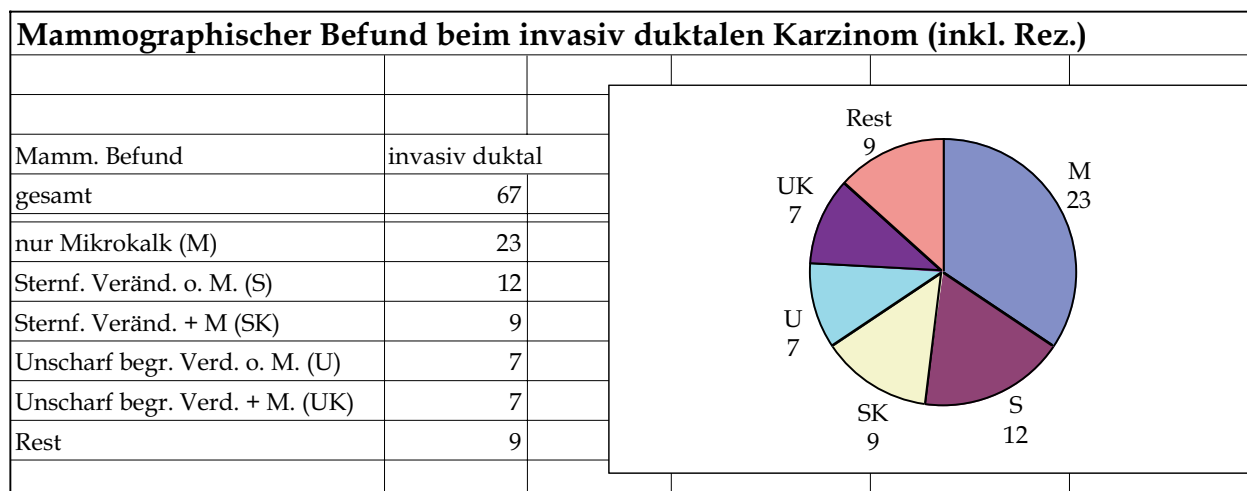


Abb. 44: Mammographischer Befund beim invasiv duktales Karzinom (inkl. Rez.)

Die mammographischen Veränderungen, die hier zur Tumorexstirpation geführt haben, sind durchaus typisch für die Wachstumsweise des invasiv duktales Karzinoms. Wie im Kapitel »Pathologie« ausgeführt, findet sich bei der Resektion eines solchen Tumors oft ein »derber, polyzyklischer, grauweißer Knoten«, der manchmal mit »radiären Ausläufern, sogenannten Krebsfüßchen«, ins benachbarte Gewebe eindringt: im Mammogramm dann sichtbar als unscharf begrenzte oder sternförmige Verdichtung, deren Spiculae direkt den radiären Ausläufern entsprechen. Das histologische Korrelat für den mammographisch sichtbaren Mikrokalk, der entweder isoliert oder in Kombination mit den anderen Merkmalen zu finden ist, können einerseits Nekrosen im Tumorzentrum sein, andererseits Nekrosen in Herden intraduktalen Wachstums, die ja oft zusätzlich nachgewiesen werden können. In der Tat ist bei 13 der 23 nur durch Mikrokalk aufgefallenen invasiv duktales Karzinome im histologischen Befund ausdrücklich von einem intraduktalen Anteil die Rede, in einigen Fällen ist sogar »nur« ein DCIS mit beginnender Stroma-Invasion beschrieben. Wir wollen sehen, ob die Art der mammographischen Auffälligkeit mit der Tumorgroße und dem Lymphknotenbefall korreliert:

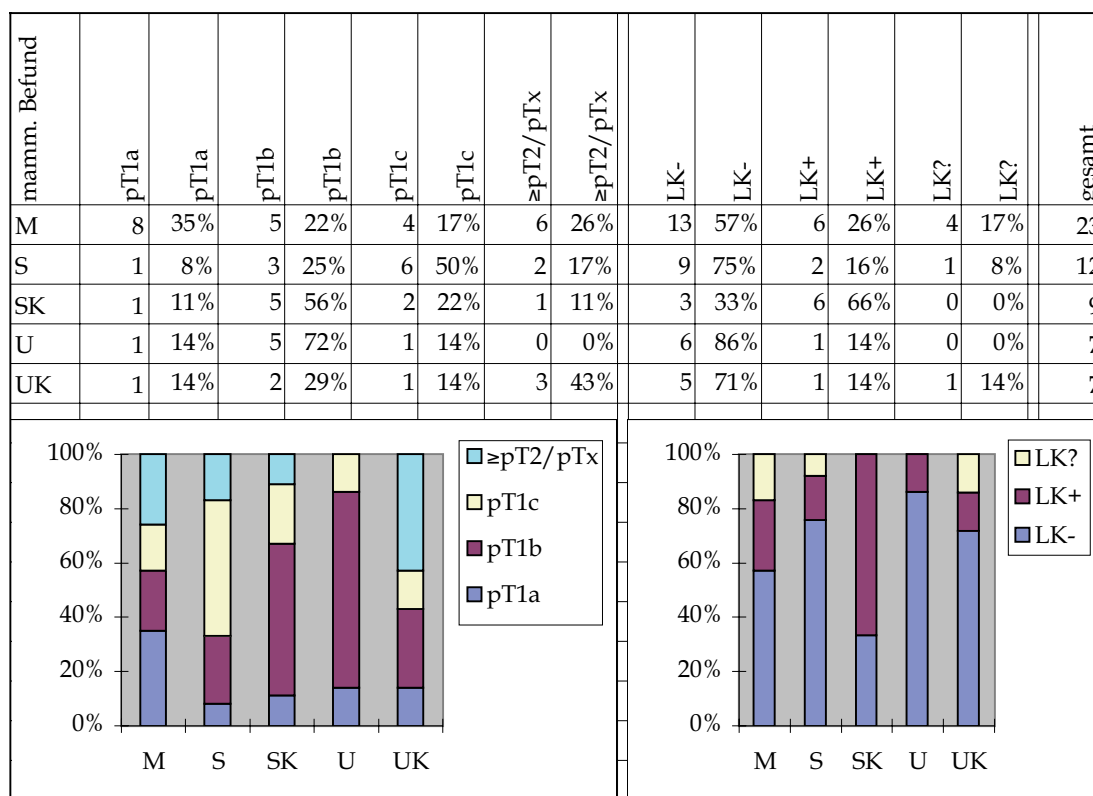


Abb. 45: Korrelation mammographischer Befunde des invasiv duktales Karzinoms mit Tumorgroße und Lymphknotenbefall

In dieser Tabelle sind die 58 invasiv duktales Karzinome aufgeführt, deren Mammographien vorlagen. Bei allen Gruppen überwiegen die kleineren Tumorgroßen. In der Rubrik ≥pT2/ pTx sind Rezidive, einige pT2-, ein pT4d- sowie ein pTx-Tumor subsumiert. In der Verteilung des Lymphknotenbefalls hebt sich nur die mammographische Gruppe »sternförmige Veränderung mit Mikrokalk« mit den meisten lymphknotenpositiven Befunden von den anderen ab. Keine axilläre Lymphknotenresektion vorgenommen (also LK?) wurde bei den Rezidiven, bei einer Patientin, die diese Maßnahme ablehnte, sowie bei der Patientin mit dem inflammatorischen Karzinom und der Lymphangiosis carcinomatosa.

Insgesamt sind die absoluten Zahlen in den Untergruppen leider so niedrig, daß keine fundierten Aussagen damit möglich sind.

Wenden wir uns den anderen histologischen Gruppen zu:

Das invasiv lobuläre Karzinom als zweite prognostisch ungünstige Veränderung ist mammographisch wie klinisch recht schwer zu erfassen. Öfter wird es klinisch ja nicht einmal durch einen palpablen Knoten, sondern nur durch eine diffuse, unscharf begrenzte Verdickung, auffällig. Auch mammographisch hat es kein typisches Korrelat: von den 12 invasiv lobulären Karzinomen spiegeln sich 3 als sternförmige Veränderung ohne Mikrokalk, jeweils 2 als nur Mikrokalk, unscharf begrenzte Verdichtung ohne Mikrokalk und unscharf begrenzte Verdichtung mit Mikrokalk im Mammogramm wider. Zu den 3 restlichen mammographischen Befunden gehören 1 Asymmetrie / Architekturstörung mit Mikrokalk sowie 2 nicht beurteilbare Mammogramme.

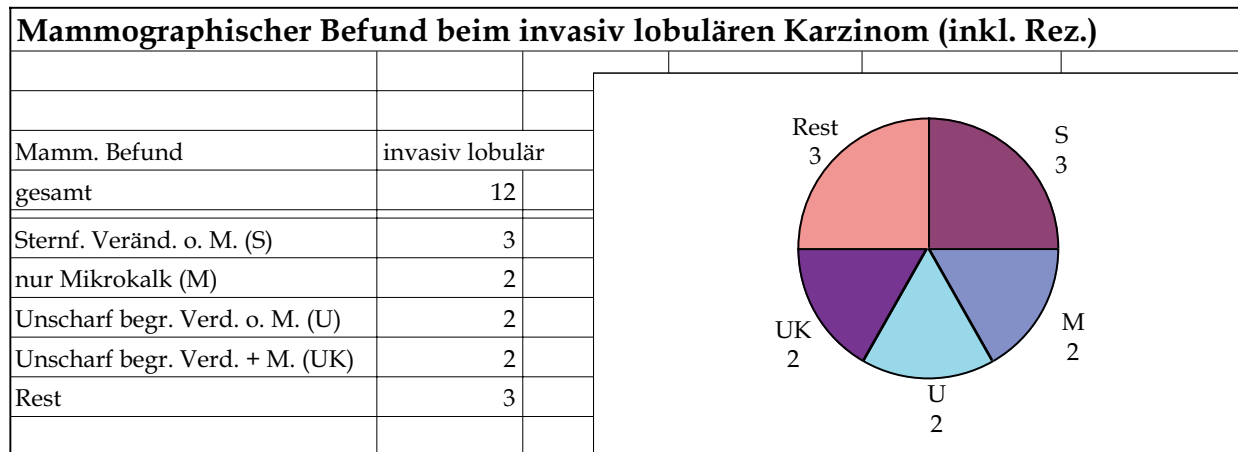


Abb. 46: Mammographischer Befund beim invasiv lobulären Karzinom (inkl. Rez.)

Auch hier zur Ergänzung die Verteilung von Tumorgrößen und Lymphknotenstatus:

mamm. Befund	pT1a	pT1b	pT1c	≥pT2/pTx	LK-	LK+	LK?	gesamt
S	1	1	1		3			3
M	1	1			2			2
U				2		1	1	2
UK			1	1	1	1		2

Tab. 13: Korrelation mammographischer Befunde des invasiv lobulären Karzinoms mit Tumorgröße und Lymphknotenbefall

In der Aussagefähigkeit beschränkt durch die geringe Fallzahl lässt sich vorsichtig formulieren: eine gewisse Tendenz zu kleineren und lymphknotennegativen Tumoren ist vorhanden. Die 2 Fälle »Unscharf begrenzte Verdichtung ohne Mikrokalk« setzen sich zusammen aus einem Rezidiv, welches 4 Jahre nach Therapie eines invasiv lobulären pT2pN1bi-Tumors diagnostiziert wurde (damit auch LK?) und einem pT2pN1bii-Tumor bei einer 59jährigen Patientin.

Der größere Tumor der Gruppe »Unscharf begrenzte Verdichtung mit Mikrokalk« wurde als pT2(m) klassifiziert, war aber lymphknotennegativ, während es sich bei dem zweiten Befund

dieser Gruppe um einen pT1cpN2-Tumor bei einer 59jährigen Patientin handelt, zu deren Mammographie ein tastbarer Knoten in der Axilla der selben Seite geführt hatte.

Die sonstigen invasiven Karzinome: histologisch setzen sie sich zusammen aus acht tubulären, drei tubulo-lobulären und zwei muzinösen Karzinomen – also zu über 81 % prognostisch günstige Histologien.

Ungünstiger: ein invasives undifferenziertes Karzinom, eine Lymphangiosis carcinomatosa ohne Primärtumor sowie ein befallener Lymphknoten mit der Histologie medulläres Karzinom ohne Primärtumor.

Mammographisch fielen die sonstigen invasiven Karzinome in 4 Fällen auf als sternförmige Veränderung ohne Mikrokalk, und in je 2 Fällen als sternförmige Veränderung mit Mikrokalk, als klar umschriebene Verdichtung ohne Mikrokalk sowie als unscharf begrenzte Verdichtung ohne und mit Mikrokalk. Die 4 restlichen Befunde waren nicht beurteilbare Mammographien.

Die sonstigen invasiven Karzinome tendieren offenbar zu einer flächigen Verschattung des Brustgewebes, was sich mammographisch dann als klar umschriebene, unscharf begrenzte oder sternförmige Verdichtung niederschlägt. Nicht ein solches Karzinom macht sich als alleiniger Mikrokalk bemerkbar, und auch in der Kombination mit anderen Befunden findet sich Mikrokalk nur in einem Viertel aller Fälle.

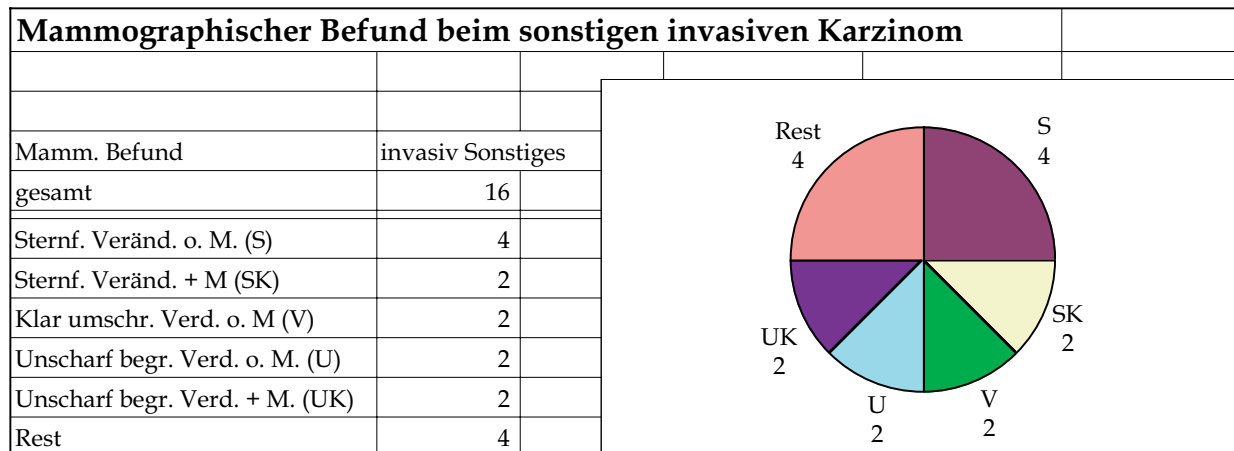


Abb. 47: Mammographischer Befund beim sonstigen invasiven Karzinom

Auch hier eine Aufschlüsselung von Histologie, Tumorgröße und Lymphknotenstatus:

mamm. Befund	pT1a	pT1b	pT1c	≥pT2/pTx	LK-	LK+	gesamt	tubulär	tubulo-lobulär	undifferenziert	medullär	muzinös
S		2	1	1	3	1	4	3	1			
SK			2			2	2	2				
V		1		1	1	1	2			1	1	
U		1	1		2		2	1				1
UK		2			2		2	1				1

Tab. 14: Korrelation mammographischer Befunde des sonstigen invasiven Karzinoms mit Tumorgröße und Lymphknotenbefall

Auch hier sind wieder aufgrund der geringen Fallzahlen nur vorsichtige Schlußfolgerungen möglich: eine gewisse Tendenz zu größeren Tumoren (kein einziger pT1a-, ein pT2- unter »S« und ein pTx-Tumor bei »V«, bei dem es sich um einen intramammären Lymphknoten mit der Histologie medulläres Karzinom ohne Primärtumor, also pTxpN1bi, handelt) sowie zu fehlender Lymphknotenbeteiligung (lymphknotenpositiv nur ein unter »S« genanntes tubuläres pT1c-Karzinom, beide tubulären pT1c-Tumoren, die sich im Mammogramm als sternförmige Veränderung mit Mikrokalk dargestellt hatten sowie bei »V« der oben erwähnte medulläre pTx-Tumor, bei dem ja nur der befallene Lymphknoten gefunden worden war).

Nun zum Duktalen Carcinoma in situ. Geradezu pathognomonisch dafür sind isolierte Mikroverkalkungen. Und wie erwartet, bilden sich über 90 Prozent aller DCIS-Befunde in unserem Patientengut im Mammogramm als isolierter Mikrokalk ab. Nur in 3 von 41 Fällen läßt sich zusätzlich noch eine unscharf begrenzte Verdichtung nachweisen, während ein Mammographie-Befund nicht beurteilbar war.

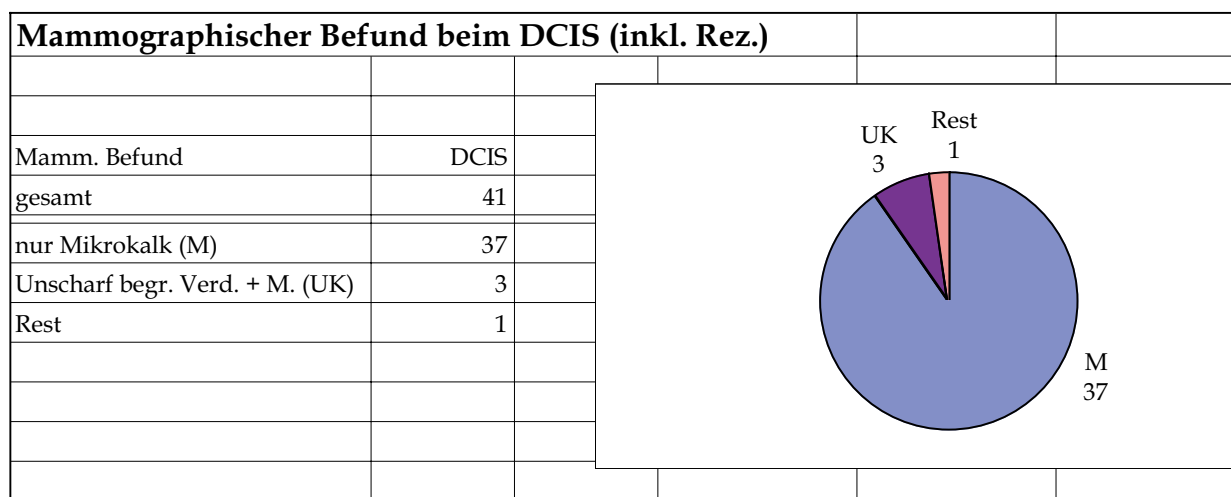


Abb. 48: Mammographischer Befund beim DCIS

Vom Lobulären Carcinoma in situ liegen nur 2 Fälle ohne sonstigen malignen Nebefund vor. Mammographisch liegt einem Fall eine Asymmetrie / Architekturstörung ohne Mikrokalk zugrunde, im anderen Fall waren die Mammographien nicht beurteilbar. Das LCIS wird in der Literatur als ausschließlicher Zufallsbefund ohne eigenes mammographisches Korrelat bezeichnet, das bei Tumorexstirpationen aufgrund anderer benignen oder malignen Veränderungen entdeckt wird. Und in der Tat ist der eine LCIS-Fall mit einem Fibroadenom assoziiert, der andere mit einer Fettgewebsnekrose mit granulomatöser Entzündung und einer proliferierenden fibrozystischen Mastopathie. Sicher sind die mammographischen Auffälligkeiten, die zur Tumorexstirpation geführt haben, auf diese benignen Nebefunde zurückzuführen.

Zu den gutartigen Befunden:

Die fibrozystische Mastopathie manifestiert sich in knapp der Hälfte der Fälle allein als Mikrokalk (52 von 113), relativ häufig als unscharf begrenzte Verdichtung ohne Mikrokalk (16), Asymmetrie / Architekturstörung ohne Mikrokalk (15), und seltener als klar umschriebene Verdichtung mit (8) oder ohne Mikrokalk (5) sowie als unscharf begrenzte Verdichtung mit Mikrokalk (5). In 12 Fällen waren die Mammographien nicht beurteilbar.

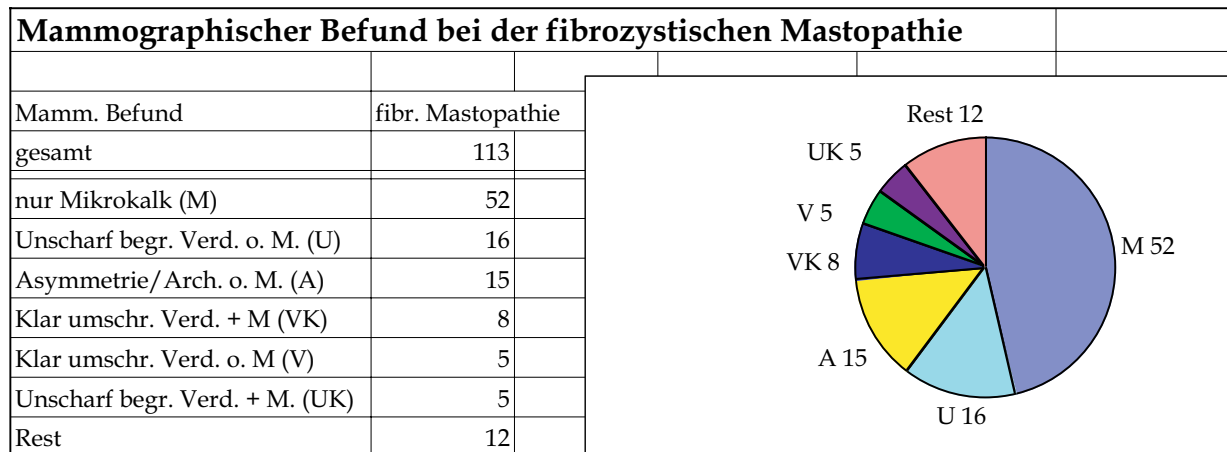


Abb. 49: Mammographischer Befund bei der fibrozystischen Mastopathie

Bei der proliferierenden Mastopathie ohne Atypien erhöht sich der Anteil der Mammographien, die nur durch Mikroverkalkungen zur Tumorexstirpation geführt haben, auf über zwei Drittel der Fälle (88 von 127), eher selten bildet sich diese histologische Veränderung als unscharf begrenzte Verdichtung ohne Mikrokalk (10), Asymmetrie / Architekturstörung ohne Mikrokalk (8), klar umschriebene Verdichtung ohne Mikrokalk (5) oder unscharf begrenzte Verdichtung mit Mikrokalk (5) ab. 11 von 127 Mammographien waren nicht beurteilbar.

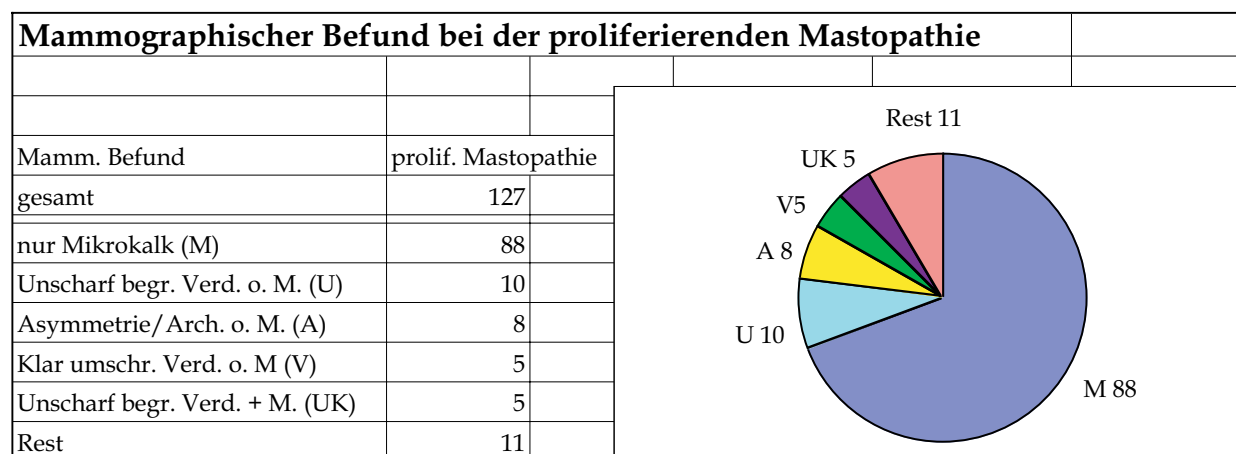


Abb. 50: Mammographischer Befund bei der proliferierenden Mastopathie

Bei der proliferierenden Mastopathie mit Atypien schließlich steigt der Anteil von mammographischem Mikrokalk ohne zusätzlichen Befund auf 13 von 16 Fällen, nur noch 1 Mammographie zeigt eine unscharf begrenzte Verdichtung mit Mikrokalk und 2 waren nicht beurteilbar.

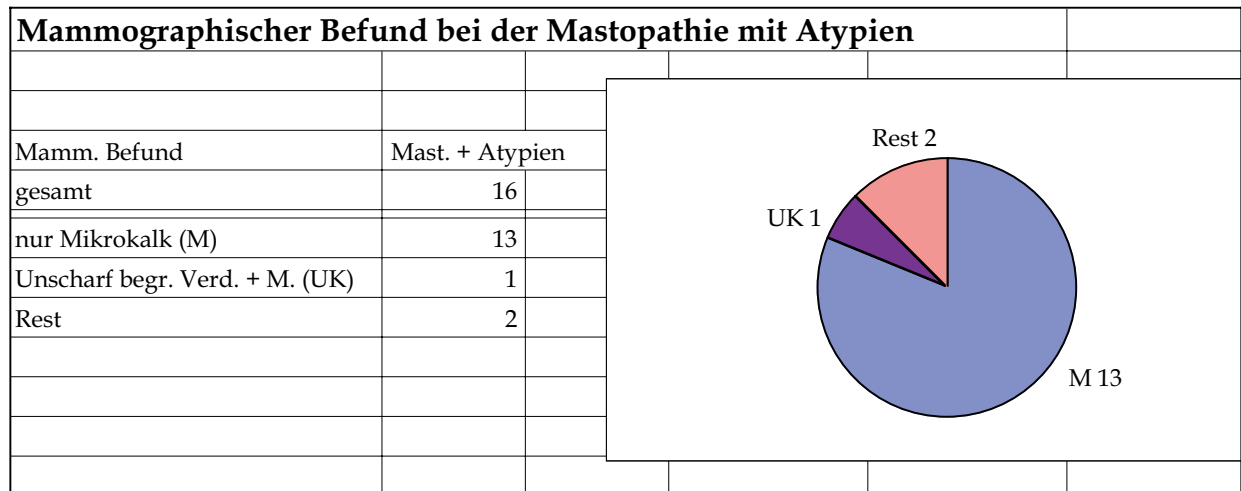


Abb. 51: Mammographischer Befund bei der Mastopathie mit Atypien

Offensichtlich steigt also der Anteil der »Mikrokalk«-Mammographie-Befunde bei der Mastopathie mit zunehmender Proliferationstendenz sowie Vorhandensein von Atypien. Bei der rein fibrozystischen Mastopathie finden wir in knapp der Hälfte der Fälle (46%) nur Mikrokalk im Mammogramm. Bei der proliferierenden Mastopathie ohne Atypien sind es 69% und bei der proliferierenden Mastopathie mit Atypien 81%. Sogar histologisch ist dann ja die Grenze zum Duktalen Carcinoma in situ oft schwer zu bestimmen, dies zeigt sich im weiter ansteigenden Anteil von mammographischen Mikrokalk-Befunden beim DCIS: 90%. Möglicherweise ist das immer häufigere Auftreten von Mikroverkalkungen in dieser Reihenfolge ein Ausdruck von Nekrosen, die mit steigender Unruhe im Gewebe – ausgelöst eben durch Proliferation, Atypien, maligne Zellen – zunehmend auftreten.

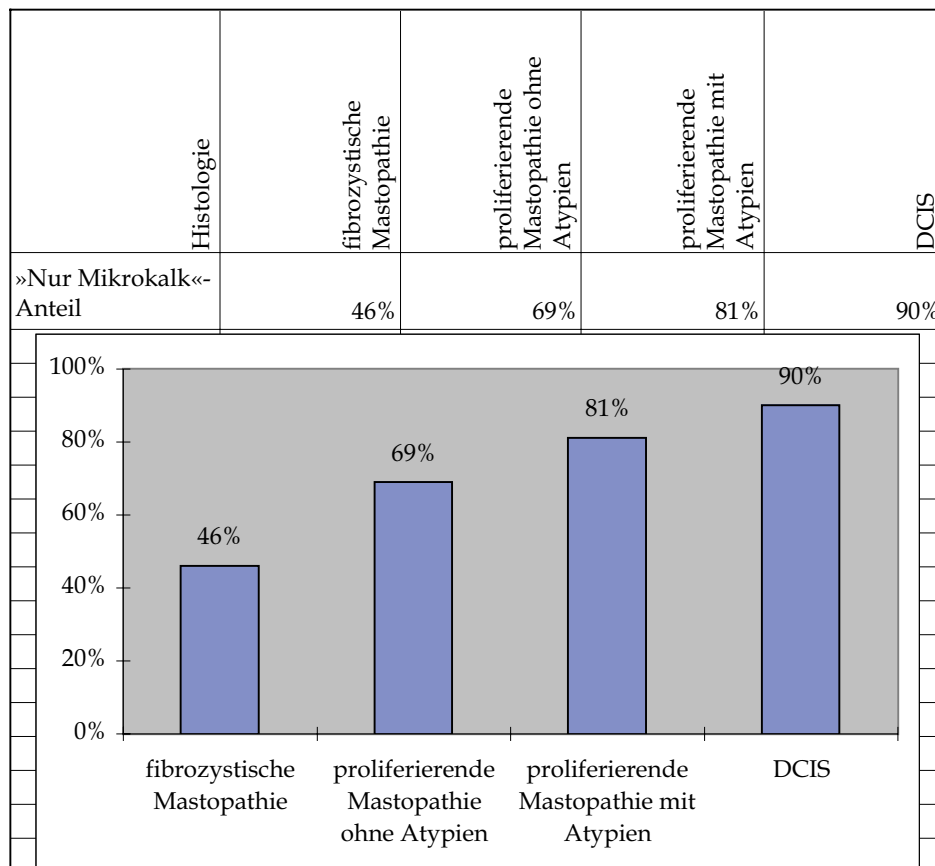


Abb. 52: »Mikrokalk« bei den verschiedenen Mastopathie-Formen und beim DCIS

Abschließend eine Aufschlüsselung der mammographischen Befunde beim Fibroadenom: in unserem Patientengut zeigt es sich mammographisch als unscharf begrenzte (6 Fälle) oder klar umschriebene Verdichtung ohne Mikrokalk (4), als unscharf begrenzte Verdichtung mit Mikrokalk (3) sowie als Asymmetrie / Architekturstörung ohne Mikrokalk (2). In 7 Fällen waren die Mammographien nicht beurteilbar.

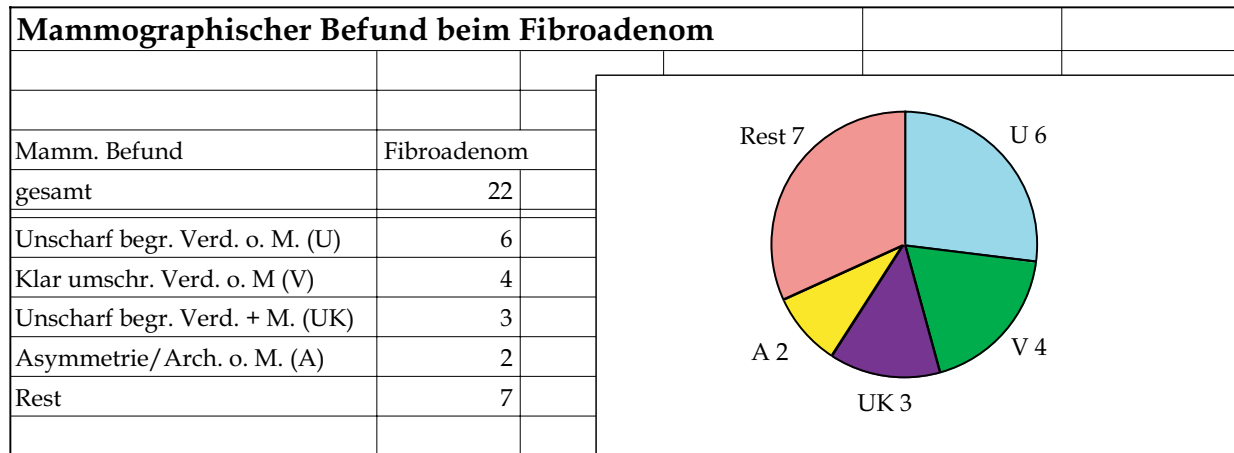


Abb. 53: Mammographischer Befund beim Fibroadenom

3.5.7.7. Korrelation Histologie – Seitenverteilung und Lokalisation

Obwohl mehr Tumorexstirpationen nach Blaumarkierung auf der rechten Seite vorgenommen wurden, ist die Karzinom-Rate links deutlich höher: 75 (38%) von 197 links gegenüber 167 (27%) von 230 auf der rechten Seite, ein bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% signifikanter Unterschied.

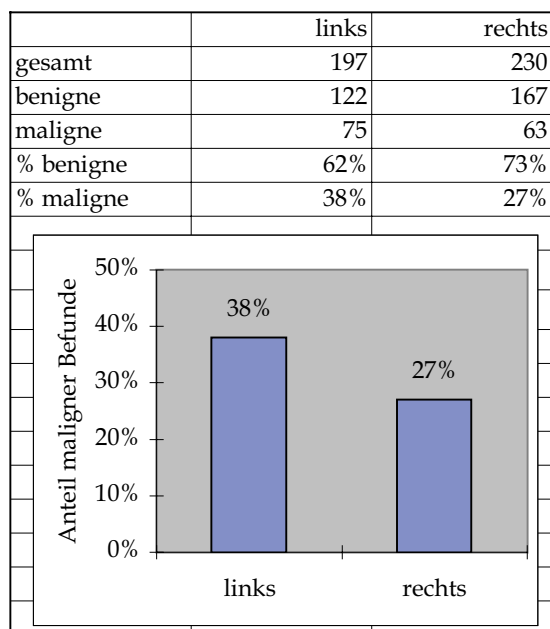


Abb. 54: Korrelation Histologie – Seitenverteilung

Auch die Lokalisation des Befundes in der Mamma hat Einfluß auf die Malignitätsrate: Sie steigt von 25% retromamillär über 28% im oberen inneren Quadranten, 30% im unteren äußeren Quadranten, 33% im unteren inneren Quadranten auf bis zu 35% im oberen äußeren Quadranten.

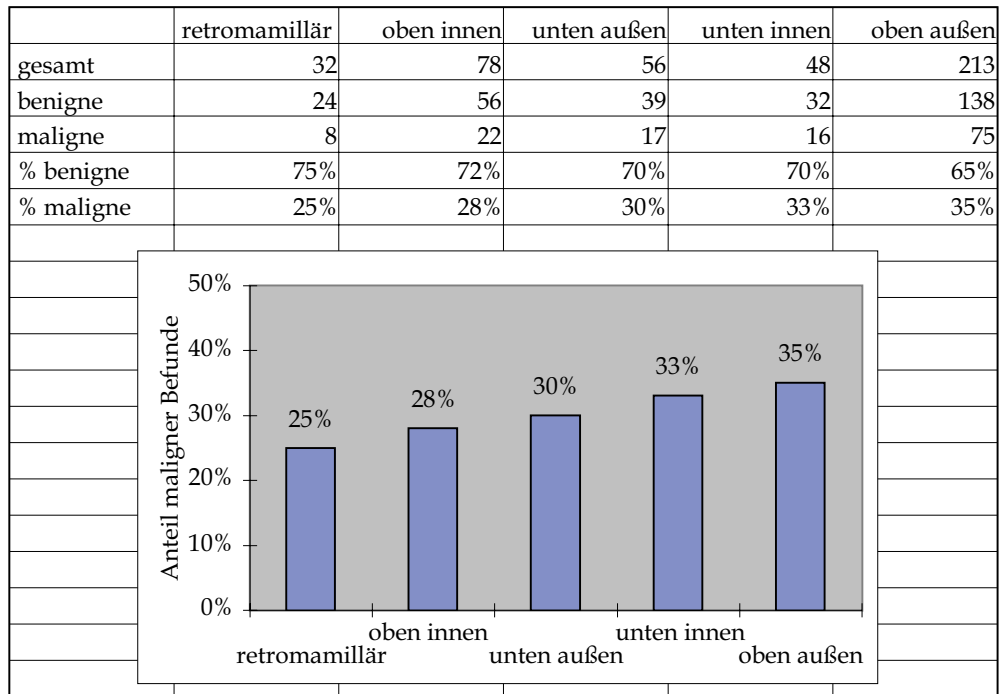


Abb. 55: Korrelation Histologie – Lokalisation

3.5.7.8. Korrelation Histologie – fragliche Tastbarkeit

Wie bereits im Kapitel »Charakterisierung unseres Patientenguts« erwähnt, sind einige der mammo-graphisch auffälligen Befunde diskret oder nicht eindeutig abgrenzbar palpabel. Oft beschreibt nur einer von mehreren Untersuchern einen solchen diffusen Tastbefund. Obwohl ein solcher letztlich als nicht palpabel eingestuft und der präoperativen Markierung unterzogen wird, sind wir trotzdem der Frage nachgegangen, ob der Hinweis auf eine solche fragliche Tastbarkeit trotz Untersucherabhängigkeit nicht in irgendeiner Weise mit der Histologie korreliert sein könnte. Und tatsächlich haben wir festgestellt, daß in unserem Patientengut die Karzinomrate bei den fraglich palpablen Befunden deutlich höher ist: 34 von 70 (49%) gegenüber 104 von 357 (29%) mammo-graphischen Veränderungen haben sich letztlich als maligne herausgestellt. Dieser Unterschied ist bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% statistisch signifikant.

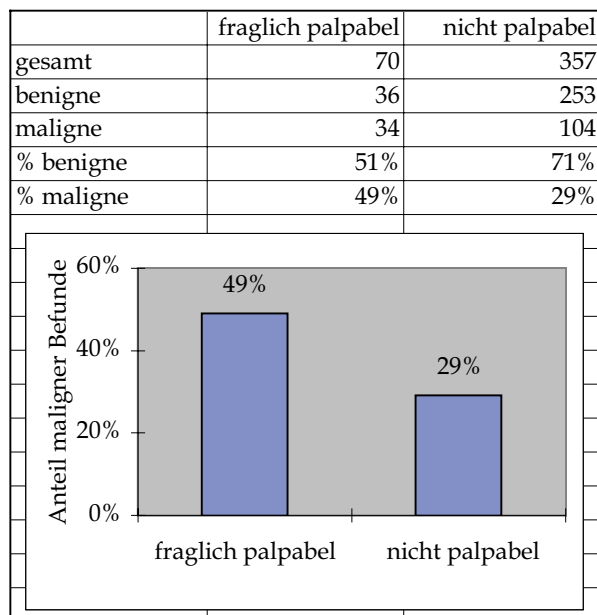


Abb. 56: Korrelation Histologie – fragliche Tastbarkeit

3.5.8. Untergruppe »Mammographischer Befund: Mikrokalk« – gesonderte Betrachtung

3.5.8.1. Fragestellung und Vorgehen

In unserer Arbeit besteht die mammographische Untergruppe »nur Mikrokalk« aus 218 Fällen, von denen – wie wir gesehen haben – knapp ein Drittel auf eine maligne Veränderung hinweist. Da diese Gruppe die größte der mammographischen Untergruppen ist, haben wir versucht, sie in mehr oder weniger verdächtige Mikroverkalkungen aufzuschlüsseln. Dazu haben wir 100 Tumorexstirpationen herausgegriffen, um sie anhand zweier Fragestellungen genauer zu analysieren:

1. Hat die Anzahl der Mikrokalzifikationen eine Bedeutung in Hinblick auf die Histologie?
2. Wie sicher kann ein mammographisch geschulter Radiologe die Benignität oder Malignität eines mammographischen »Mikrokalk«-Befundes vorhersagen?

Um eine prospektive Untersuchung zu imitieren, haben wir nur Mammographien verwendet, die der befundende Radiologe nicht kannte. Wir benutzten die Kontroll-Mammographien nach Blau-markierung mit liegender Nadel, da diese alle im Hause gefertigt worden und so standardisiert waren.

Unsere Absicht war, nur die Aussage des »Mikrokalk«-Befundes alleine auf seine Vorhersagewahrscheinlichkeit zu überprüfen. Deshalb haben wir darauf verzichtet, eventuell vorhandene Voraufnahmen sowie die Aufnahme der anderen Mamma zum Vergleich heranzuziehen, zwei wichtige Informationen für die Befundung, die im klinischen Alltag – neben Informationen über die Patientin wie ihr Alter, ihre Risikofaktoren und eventuelle klinische Befunde – die Sensitivität und Spezifität nochmals erhöhen.

Praktisch legten wir dem befundenden Radiologen die entsprechenden Mammographien einzeln nacheinander vor, Name und Geburtsdatum der Patientin sowie das Operationsdatum waren verdeckt. Außerdem wurden keinerlei weiteren Angaben über die Patientin oder eventuelle klinische Befunde gemacht. Sodann beurteilte er zunächst die Zahl der Mikrokalzifikationen, die wir in weniger als oder mindestens sieben eingeteilt hatten, und ordnete dem Mikrokalk eine Zahl zwischen eins und fünf zur Einschätzung der Dignität zu. Dabei bedeutete »1« wahrscheinlich benigne, »2« eher benigne, »3« unklar, »4« eher maligne und »5« wahrscheinlich maligne.

Als malignitätsverdächtig wertete er dabei bestimmte Formen (abguß-, nadel-, besenreiserförmig, geometrisch geformt wie z.B. Dreieck, polymorph), Verteilung (gruppiert) und Schattendichte (schwankender Dichtegrad sowohl intra- wie interpartikulär), für die Gutartigkeit sprachen eher Befunde wie homogene, scharf umrissene, kugel- oder punktförmige Verkalkungen, die über größere Bereiche der Brust verteilt waren und eine konstante Schattendichte aufwiesen.

3.5.8.2. Patientenkollektiv Untergruppe »Mammographischer Befund: Mikrokalk«

Die Patientinnen in dieser Untergruppe mit dem mammographischen Befund »Mikrokalk« waren im Median 53, im Altersdurchschnitt 51,76 Jahre alt, die Jüngste war 29, die Älteste 77 Jahre.

Es handelte sich um 86 Patientinnen, bei denen insgesamt 100 Tumorexstirpationen aufgrund mammographisch verdächtigen Mikrokalks durchgeführt wurden. Bei 73 Frauen wurde nur ein verdächtiger »Mikrokalk«-Bezirk entfernt, bei 12 Frauen zwei, bei einer Frau waren es drei.

Aufgrund der Tatsache, daß genau 100 Tumorexstirpationen untersucht werden, sind die nun folgenden Zahlen immer gleichzeitig auch Prozentangaben.

Die Indikation zur Mammographie war in 65 Fällen (also 65%) Vorsorge, in 7 Fällen Nachsorge nach einem gleichseitigen und 6 kontralateralen Mammakarzinomen in der Anamnese sowie in 28 Fällen Beschwerden. Diese Beschwerden gliederten sich auf in 15 tastbare Befunde, die die Patientin selbst entdeckt hatte. 10 davon befanden sich in der gleichen Mamma an einer anderen Stelle als der, die blau markiert wurde, vier befanden sich in der kontralateralen Mamma und in einem Fall handelte

es sich um die gleiche Stelle, die aber doch aufgrund nur diffuser Tastbarkeit für die OP blau markiert wurde. Desweiteren war in zwei Fällen die Mammographie-Indikation ein Knoten oder Schmerzen in der gleichen oder kontralateralen Axilla, in fünf Fällen Schmerzen in der gleichen oder kontralateralen Mamma sowie 3 Sonstige Beschwerden (Erythem, Tastbefund, der zum Zeit-

punkt der OP wieder verschwunden war und Rötung und Hauteinziehung bei Z.n. Tumorexstirpation mit benignem Ergebnis) und 3 Sonstige Gründe (zweimal Zystenpunktion an anderer Stelle und einmal Z.n. Tumorexstirpation auswärts mit malignem Ergebnis und der Frage der weiteren Therapie).

Sieben der Frauen dieser Untergruppe hatten ein Mammakarzinom in der Vorgeschichte.

In 20 Fällen war die Familiengeschichte positiv.

43 Frauen waren zum Zeitpunkt der Operation prämenopausal, 57 im Klimakterium oder postmenopausal.

51 fragliche Befunde betrafen die linke, 49 die rechte Mamma; 39 waren im oberen, äußeren Quadranten, 20 im oberen inneren, 16 im unteren äußeren, 12 im unteren inneren Quadranten und 13 waren retromamillär gelegen.

Fraglich palpabel waren nur zwei Fälle dieser Untergruppe.

3.5.8.3. Ergebnisse der gesonderten Betrachtung der Untergruppe »Mikrokalk«

Bei der Einteilung in die zwei Gruppen »weniger als 7 Mikrokalzifikationen« und »mindestens 7 Mikrokalzifikationen« ergab sich folgende Verteilung:

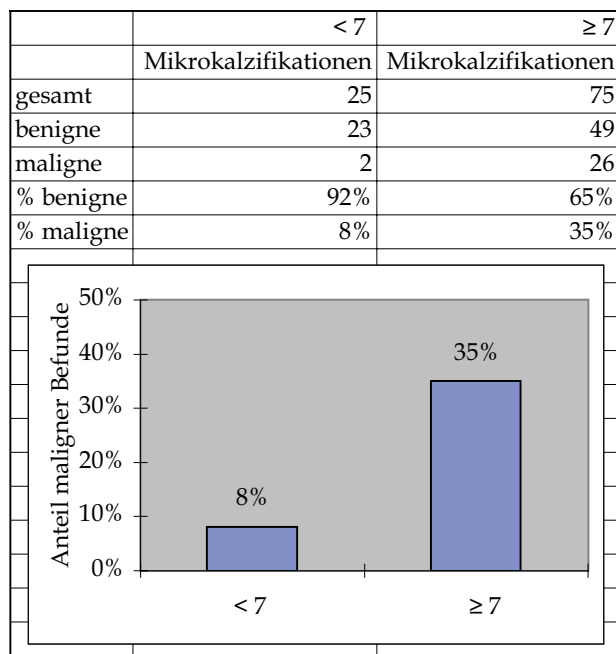


Abb. 57: Ergebnisse der Untergruppe »Mikrokalk«

In der Gruppe mit weniger als 7 Mikrokalzifikationen fanden sich nur in 2 von 25 (8%) Fällen Karzinome. Bei diesen beiden malignen Befunden handelte es sich um ein Duktales Carcinoma in situ und ein invasiv duktales pT1b-Karzinom ohne Lymphknotenbefall. In der Gruppe mit mehr als 7 Mikrokalzifikationen dagegen waren 26 von 75 (35%) mammographische Auffälligkeiten maligne. Dieser Unterschied ist statistisch mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% signifikant.

Die Bewertung der Dignität ergab folgende Verteilung:

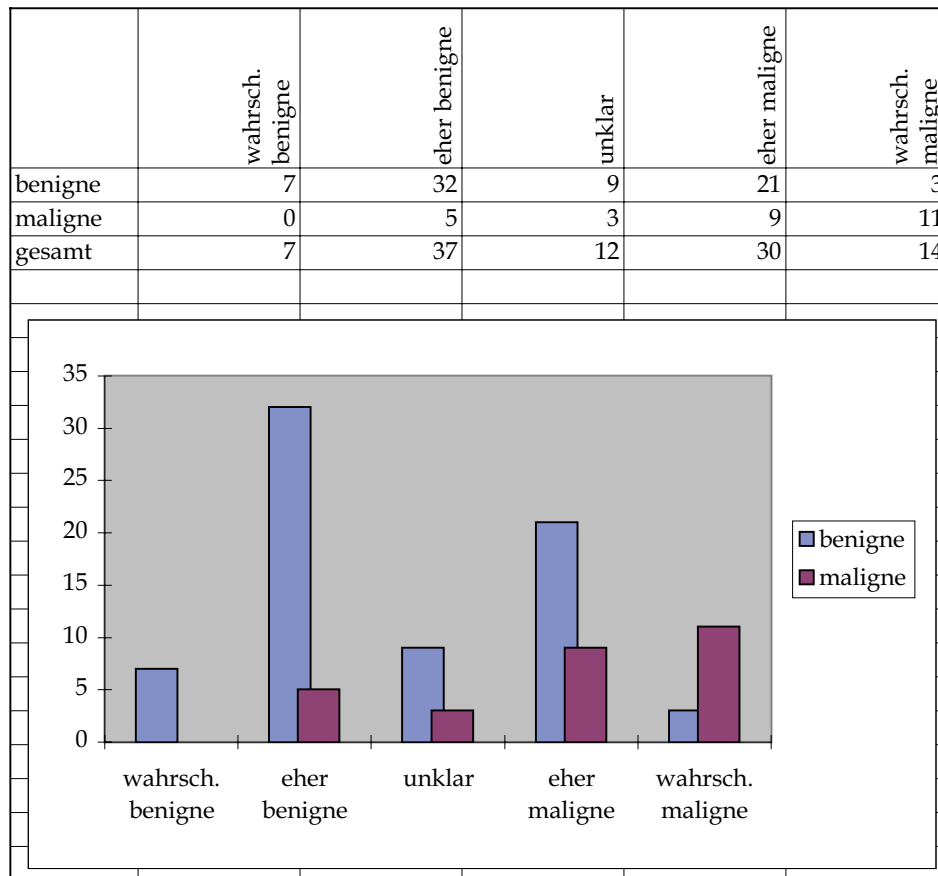


Abb. 58: Einschätzung der Dignität der »Mikrokalk«Befunde

Die sieben Fälle der Gruppe »1 – wahrscheinlich benigne« stellten sich als dreimal fibrozystische Mastopathie und viermal proliferierende Mastopathie ohne Atypien heraus.

Die Histologie der 37 Mammographien, die von unserem Radiologen als »2 – eher benigne« eingestuft wurden, ergab in 32 Fällen einen benignen – 14 mal fibrozystische Mastopathie, 16 mal proliferierende Mastopathie ohne Atypien und 2 mal proliferierende Mastopathie mit Atypien – und in fünf Fällen einen malignen Befund, und zwar 4 mal Duktale Carcinoma in situ und ein invasiv duktales pT1b-Karzinom ohne Lymphknotenbefall.

Die »3 – unklar«-Gruppe erwies sich in neun von 12 Fällen als benigne – 4 mal fibrozystische Mastopathie, 5 mal proliferierende Mastopathie ohne Atypien – und in drei Fällen als maligne, die als DCIS klassifiziert wurden.

Die 21 benignen Befunde der »4 – eher maligne«-Gruppe (gesamt 30 Fälle) bestehen aus 6 Fällen von fibrozystischer Mastopathie und 15 Fällen von proliferierender Mastopathie ohne Atypien, die 9 malignen Befunde aus 7 Duktalen Carcinomata in situ und zwei invasiv duktales Karzinomen (pT1bpN1a und pT1apN0).

Schließlich die 14 als »5 – wahrscheinlich maligne« eingestufenen Mammographien: Sie erwiesen sich in 3 von 14 Fällen als benigne – 1 mal fibrozystische Mastopathie, 2 mal proliferierende Mastopathie ohne Atypien – und in 11 Fällen in der Tat als maligne: 6 Duktale Carcinomata in situ, ein invasiv duktales Rezidiv sowie vier invasiv duktales Karzinome (alle vier: pT1apN0).

Um falsch negative und falsch positive Befunde, Sensitivität, Spezifität, positive und negative Vorhersagewahrscheinlichkeit zu bestimmen, wollen wir die fünf Gruppen in zwei unterteilen: Gruppe 1 und 2 (»wahrscheinlich benigne« und »eher benigne«) sollen als benigne laut Mammographie gelten, in der folgenden Tabelle also als Test-negativ (D-), Gruppe 3, 4 und 5 (»unklar«, »eher maligne« und »wahrscheinlich maligne«) als maligne laut Mammographie angesehen werden, in der folgenden Tabelle also als Test-positiv (D+).

Erkrankung	Ergebnis der Mammographie		Summe
	pos (D+)	neg (D-)	
ja (E+)	23	5	28
nein (E-)	33	39	72
Summe	56	44	100
Sensitivität = $23:28 = 0,82$			
Spezifität = $33:72 = 0,46$			
Positive Vorhersagewahrscheinlichkeit = $23:56 = 0,41$			
Negative Vorhersagewahrscheinlichkeit = $39:44 = 0,89$			

Tab. 15: Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW

Bei einer Gesamtzahl von 100 Mammographien sind somit fünf (5%) als falsch negativ und 33 (33%) als falsch positiv gewertet worden.

Die Sensitivität ist 0,82, die Spezifität 0,46, der positive Vorhersagewert (positiver prädiktiver Wert) beträgt 0,41, der negative Vorhersagewert (negativer prädiktiver Wert) ist 0,89.

Welche Konsequenzen eine solche Einteilung bezüglich der Verbesserung der m / b-Ratio haben könnte, soll Gegenstand des Kapitels »Diskussion« sein.

3.5.9. Technisch/Organisatorisches

3.5.9.1. Nachresektion nach Präparatradiographie

In 75 der 427 Tumorexstirpationen wurde keine Präparatradiographie angefertigt.

Wie bereits im Abschnitt »Vorgehensweise« erwähnt, ist es im Falle einer nicht palpablen mammographischen Verdichtung möglich, daß diese intraoperativ dann doch klar tastbar ist, so daß in diesen Fällen auf eine Präparatradiographie verzichtet werden kann.

Von den restlichen 352 Tumorexstirpationen ergab die Präparatradiographie in 24 Fällen (7%) eine unvollständige Exzision, so daß in diesen Fällen nachreseziert werden mußte. In den übrigen 328 Fällen war die Exzision laut Präparatradiographie vollständig.

In 22 der 24 Fälle, in denen nachreseziert werden mußte, wurde bei der Nachresektion der fragliche Bezirk dann in der Präparatradiographie nachgewiesen.

In einem Fall war auch in der Nachresektion der fragliche Mikrokalk nicht enthalten. Daraufhin wurde ein weiterer OP-Termin 4 Tage später angesetzt, bei dem wieder kein Mikrokalk in der Präparatradiographie gefunden wurde. Nun wurde geschlossen, daß der Mikrokalk wohl intrakutan gewesen sein müsse, und der Patientin eine engmaschige Nachkontrolle empfohlen.

In einem anderen Fall fand sich intraoperativ kein blaumarkiertes Gewebe, offensichtlich war der Farbstoff in ein Gefäß injiziert worden. Das Gewebe um die noch liegende Nadelspitze wurde exzidiert, aber in der Präparatradiographie kein Mikrokalk gefunden. Bei einer 2. OP 3 Tage später verlief die präoperative Markierung problemlos und das fragliche Gebiet wurde diesmal komplett reseziert.

3.5.9.2. Vergleich Schnellschnitt – endgültiger histologischer Befund

In 17 Fällen (4%) war die Schnellschnitt-Diagnose abweichend (14) vom endgültigen histologischen Befund oder konnte sich nicht festlegen (3).

Die drei Fälle, in denen aufgrund des Schnellschnitts keine klare Diagnose möglich war, stellten sich in der Paraffin-Aufarbeitung zweimal als proliferierende Mastopathie ohne Atypien und einmal mit Atypien heraus.

In den 14 abweichenden Fällen war das endgültige histologische Ergebnis immer ungünstiger als die Schnellschnitt-Diagnose.

Nach fünf klar gutartigen Schnellschnitt-Diagnosen – proliferierende Mastopathie ohne Atypien (1x); Fibrose (3x); Nekrose, Entzündung oder Mastopathie (1x) – fand sich im Paraffin-Schnitt doch eine maligne Veränderung: ein LCIS, ein DCIS, zwei invasiv duktales und ein invasiv lobuläres Karzinom.

Die restlichen neun abweichenden Diagnosen illustrieren die Schwierigkeiten der Differentialdiagnostik: einmal die Abgrenzung zwischen Mastopathie mit Atypie und Karzinoma in situ, und auf der anderen Seite beim DCIS die problematische Suche, ob nicht doch eine beginnende Mikroinvasion an irgendeiner Stelle zu finden ist:

Bei vier im Schnellschnitt als proliferierende Mastopathie mit Atypie diagnostizierten Veränderungen fanden sich in der Paraffin-Aufarbeitung doch eindeutig maligne aussehende Zellen, die 3x Teil eines in-situ-Prozesses waren (DCIS), 1x aber sogar bereits die Basalmembran durchbrochen hatten (invasiv duktales Karzinom).

Bei fünf im Schnellschnitt als DCIS oder zumindest wahrscheinliches DCIS eingestuftten Veränderungen fand sich doch noch eine Invasion ins umgebende Stroma, also eine Änderung der Diagnose in »invasiv duktales Karzinom«.

4. Diskussion

4. DISKUSSION

4.1. Einführung

Mit der zunehmenden Verbreitung der Screening-Mammographie stehen weltweit immer mehr Gynäkologen und Chirurgen vor der Frage, wie großzügig sie die Indikation zur operativen Klärung mammographisch auffälliger Befunde stellen sollen. Wir wollen unsere Ergebnisse mit denen anderer Arbeitsgruppen zum gleichen Thema vergleichen, die seit 1987 in den USA und in Europa veröffentlicht wurden.

4.2. Vergleichbare Arbeiten

4.2.1. m/b-Ratio, Anteil der präinvasiven und nodalpositiven Karzinome

Die folgende Tabelle listet vergleichbare Arbeiten auf, das Jahr ihrer Veröffentlichung, den untersuchten Zeitraum, das Land, die Anzahl der durchgeführten Biopsien, Anzahl und Prozentsatz maligner Befunde, m/b-Ratio, Anzahl und Prozentsatz der in-situ-Karzinome und der invasiven Karzinome sowie den Prozentsatz der nodalpositiven invasiven Karzinome. Die erfaßten Zeiträume betragen mindestens zwei, maximal 19 Jahre. Die Anzahl der durchgeführten diagnostischen Tumorexstirpationen (TEs) liegt zwischen 129 und 3752. Die meisten Arbeiten stammen aus den USA, einzelne aus Großbritannien, Italien, der BRD, Österreich und den Niederlanden. Sie sind nach dem Prozentsatz der malignen Befunde – in ansteigender Häufigkeit – angeordnet. Als maligne wurden jeweils alle invasiven Karzinome gerechnet, das Ductale Karzinoma in situ und das Lobuläre Karzinoma in situ, ungeachtet der Diskussion über die Wertigkeit des LCIS und ungeachtet der Tatsache, daß einige Autoren das LCIS den benignen Ergebnissen zuordnen.

Vergleichbare Arbeiten											
Studienname	Datum der Veröffentlichung	Untersuchter Zeitraum	Land	Anzahl Biopsien	Anzahl maligne Befunde	% maligne Befunde	m/b-Ratio	Anzahl in-situ-Cas	% in-situ-Cas (von den malignen Befunden)	Anzahl invasive Cas	% inv. Cas (von den malignen Befunden)
Graham ⁷²	1988	80-85	USA	678	78	12%	1/7,69	25	32%	53	68%
Jeter ¹⁰⁴	1991	85-88	USA	526	83	16%	1/5,34	10	12%	73	88%
Wilhelm ²¹²	1991	80-89	USA	1464	264	18%	1/4,55	178	67%	86	33%
Silverstein ¹⁸⁹	1989	83-87	USA	1014	206	20%	1/3,92	115	56%	91	44%
Smola ¹⁹³	1991	83-90	österr	397	84	21%	1/3,73	20	24%	64	76%
Meyer ¹³⁸	1990	87-88	USA	1261	275	22%	1/3,59	123	45%	152	55%
Sener ¹⁷⁶	1988	84-85	USA	321	75	23%	1/3,28	36	48%	39	52%
Thompson ¹⁹⁷	1991	85-89	USA	548	132	24%	1/3,15	29	22%	103	78%
Franceschi ⁶²	1991		USA	1144	294	26%	1/2,89	91	31%	203	69%
McCreery ¹³²	1991	83-87	USA	358	95	27%	1/2,77	20	21%	75	79%
Aitken ¹	1990	76-87	GB	515	144	28%	1/2,58	50	35%	94	65%
Alexander ²	1990	81-87	USA	531	153	29%	1/2,47	80	52%	73	48%
Ciatto ³⁰	1987	70-85	Italien	512	152	30%	1/2,37	26	17%	126	83%
Hall ⁷⁵	1988	84-87	USA	400	119	30%	1/2,36	47	39%	72	61%
deWaal ²⁰⁸	1987	83-85	BRD	183	56	31%	1/2,27	16	29%	40	71%
Papatestas ¹⁴⁷	1990	76-88	USA	475	149	31%	1/2,19	60	40%	89	60%
Schwartz ¹⁷⁵	1994	74-92	USA	3752	1175; 1130	31%	1/2,19	376	33%	754	67%
Eiermann/Hilz	2002	94-96	BRD	427	138	32%	1/2,09	43	31%	95	69%
Tinnemans ¹⁹⁸	1987	75-85	Niederl	359	118	33%	1/2,04	40	34%	148	66%
Knutzen ¹¹⁰	1993	89-90	USA	859	295	34%	1/1,91	64	22%	231	78%
Baute ²⁰	1992	88-91	USA	200	74	37%	1/1,70	?	?	?	?
Morrow ¹⁴²	1994	88-91	USA	129	48	37%	1/1,69	25	52%	23	48%
Allen ³	1994	89-92	GB	212	134	63%	1/0,58	25	19%	109	81%

Tab. 16: Vergleichbare Arbeiten

Graham⁷² berichtet 1988 über insgesamt 678 diagnostische Tumorexstirpationen, die in York, Pennsylvania (USA) durchgeführt wurden. Von allen 678 TEs finden sich bei 12% – 78 – maligne Histologien. Von diesen 78 malignen Befunden sind 32% in situ, 68% invasiv. Der nodalpositive Anteil der invasiven Karzinome geht aus dem Text nicht klar hervor. Das Durchschnittsalter aller Patientinnen ist 59,2 Jahre, die Patientinnen mit den malignen Veränderungen sind im Schnitt 63,3 Jahre alt.

Jeter¹⁰⁴ untersucht 1991 526 TEs, durchgeführt in Columbus, Ohio (USA). 16% – 83 – davon sind maligne Veränderungen, 12% in-situ-Karzinome und 88% invasive Karzinome. Die Patientinnen sind zwischen 26 und 79 Jahre alt.

Aus Charlottesville, Virginia (USA) berichtet Wilhelm²¹² 1991. Von den untersuchten 1464 TEs sind 18% – 264 – maligne, 67% in situ und 33% invasiv. 68% der invasiven Karzinome sind maximal 1 cm groß, 23% sind nodalpositiv.

Silverstein¹⁸⁹ stellt 1989 seine Analyse von 1014 in Van Nuys (USA) durchgeführten TEs vor. Danach sind 20% – 206 – Befunde maligne, und zwar 56% in situ und 44% invasiv. Bei 7% der invasiven Karzinome läßt sich ein Befall der axillären Lymphknoten nachweisen. Die Patientinnen sind zwischen 26 und 87 Jahre alt. Das Durchschnittsalter der Patientinnen mit malignen Befunden liegt bei 53 Jahren, derer mit benignen Veränderungen bei 49 Jahren.

Aus Graz (Österreich) berichtet Smola¹⁹³ 1991, der 397 durchgeführte TEs untersuchte. Diese ergeben 21% – 84 – maligne Befunde, 24% davon in situ und 76% invasiv. 69% der invasiven Karzinome

sind maximal 1 cm groß, 18% sind nodalpositiv. Das Durchschnittsalter aller operierten Patientinnen ist 55,8 Jahre (36 bis 86).

Von 1261 TEs, die in Boston (USA) durchgeführt wurden, berichtet Meyer¹³⁸ 1990. Davon sind 22% – 275 – maligne, 45% in situ und 55% invasiv.

1988 analysiert Sener¹⁷⁶ 321 in Illinois (USA) operierte mammographische Veränderungen. 23% – 75 – davon sind maligne, 48% in situ und 52% invasiv. 36% der invasiven Karzinome sind nodalpositiv.

Thompson¹⁹⁷ – 1991, Rhode Island (USA) – findet bei 548 TEs 24% – 132 – maligne Histologien. 22% sind in situ, 78% invasiv. Das Durchschnittsalter aller operierten Patientinnen ist 58 (29 bis 87) Jahre, der Patientinnen mit malignen Befunden 61 (32 bis 87) Jahre, mit benignen Befunden 55 (29 bis 83) Jahre.

Aus Cleveland, Ohio (USA) berichtet Franceschi⁶² 1991 von 1144 durchgeführten Tumorexstirpationen, von denen 26% – 294 – maligne Ergebnisse erbrachten, 31% in situ und 69% invasive Karzinome. Das Durchschnittsalter der Karzinom-Patientinnen ist 62,1 Jahre, das der Patientinnen mit benignen Befunden 54,9 Jahre.

McCreery¹³² – Los Angeles, Californien (USA), 1991 – untersuchte 358 TEs, davon sind 27% – 95 – maligne, 21% in situ und 79% invasiv. 14% der invasiven Karzinome haben axilläre Lymphknotenmetastasen.

Aitken¹ berichtet 1990 aus Edinburgh (Großbritannien) über 515 durchgeführte Tumorexstirpationen. 28% – 144 – davon sind maligne, 35% in situ und 65% invasiv.

Von den 531 von Alexander² – 1990, New York (USA) – analysierten mammographischen Veränderungen sind 29% – 153 – maligne, 52% in situ und 48% invasiv. Von den invasiven Karzinomen sind 14% nodalpositiv.

Aus Florenz (Italien) stammen die Ergebnisse von Ciatto³⁰ aus dem Jahr 1987, der 512 nicht palpable mammographische Veränderungen untersuchte. 30% – 152 – davon sind maligne, 17% in situ und 83% invasiv. 11% der untersuchten invasiven Karzinome haben die axillären Lymphknoten befallen.

Hall⁷⁵ – Boston (USA), 1988 – analysierte 400 TEs bei Frauen zwischen 24 und 88 Jahren, im Durchschnitt 55 Jahre alt. 30% – 119 – sind maligne, davon 39% in situ und 61% invasiv.

31% – 56 – der 183 von de Waal²⁰⁸ – München (Deutschland), 1987 – untersuchten TEs erbrachten maligne Veränderungen, davon 29% in situ und 71% invasiv. Das Durchschnittsalter aller Patientinnen lag bei 53,5 (27 bis 77) Jahren, das der Karzinom-Patientinnen bei 56,4 (27 bis 76) Jahren, das der Frauen mit benignen Ergebnissen bei 52,3 (33 bis 77) Jahren.

Papatestas¹⁴⁷ – New York (USA), 1990 – stellt die Analyse von 475 Tumorexstirpationen mammographisch auffälliger Befunde vor. Davon sind 31% – 149 – maligne, und zwar 40% in situ und 60% invasiv. 21% der invasiven Karzinome sind nodalpositiv.

Die größte Anzahl an untersuchten TEs präsentiert Schwartz¹⁷⁵ 1994 aus Los Angeles (USA): Von 3752 Fällen sind 31% – 1175 – maligne. Von 1130 liegt das genaue histologische Ergebnis vor, demnach sind 33% in situ, 67% invasiv, von diesen 27% nodalpositiv und 0,6% haben Fernmetastasen. In unserer Arbeit sind von 427 untersuchten TEs 32% – 138 – maligne, und zwar 31% in situ und 69% invasiv. Insgesamt liegt der Altersdurchschnitt der Patientinnen bei 53 Jahren (22–88), die Karzinompatientinnen sind im Schnitt 54,3 (29–84), die Patientinnen mit benignen Befunden 52,2 (22–88) Jahre alt. 32% der untersuchten invasiven Karzinome sind nodalpositiv, 1,1% haben Fernmetastasen.

Tinnemans¹⁹⁸ berichtet 1987 von 359 in den Niederlanden durchgeführten TEs. Davon sind 33% – 118 – maligne, und zwar 34% in situ und 66% invasiv. Die Karzinompatientinnen sind im Durchschnitt 57,2 (37–76) Jahre alt, die Patientinnen mit benignen Ergebnissen sind 49,8 (19–75) Jahre alt. Aus Minnesota (USA) stammen die Ergebnisse von Knutzen¹¹⁰ aus dem Jahre 1993. Von 859 untersuchten TEs sind 34% – 295 – maligne, 22% in situ und 78% invasiv. Von den untersuchten invasiven Karzinomen haben 16% in die axillären Lymphknoten metastasiert. Die Patientinnen sind im Durchschnitt 61 (23–89) Jahre alt.

Baute²⁰ – Rhode Island (USA) – stellt 1992 die Ergebnisse von 200 TEs vor: 37% sind maligne. Leider erwähnt er weder die Rate der in-situ-Karzinome noch der nodalpositiven invasiven Karzinome.

Morrow¹⁴² – Chicago (USA), 1994 – berichtet ebenfalls von 37% – 48 – maligner Ergebnisse bei insgesamt 129 durchgeführten TEs. 52% sind in situ, 48% invasiv.

Die höchste Rate an malignen Ergebnissen fand Allen,³ der 1994 von 212 in Cleveland (Großbritannien) untersuchten Tumorexstirpationen berichtet. Davon sind 63% maligne, 19% in situ und 81% invasiv. Leider fehlen auch hier Angaben zur Rate des axillären Lymphknotenbefalls.

4.2.2. Histologie der malignen Ergebnisse

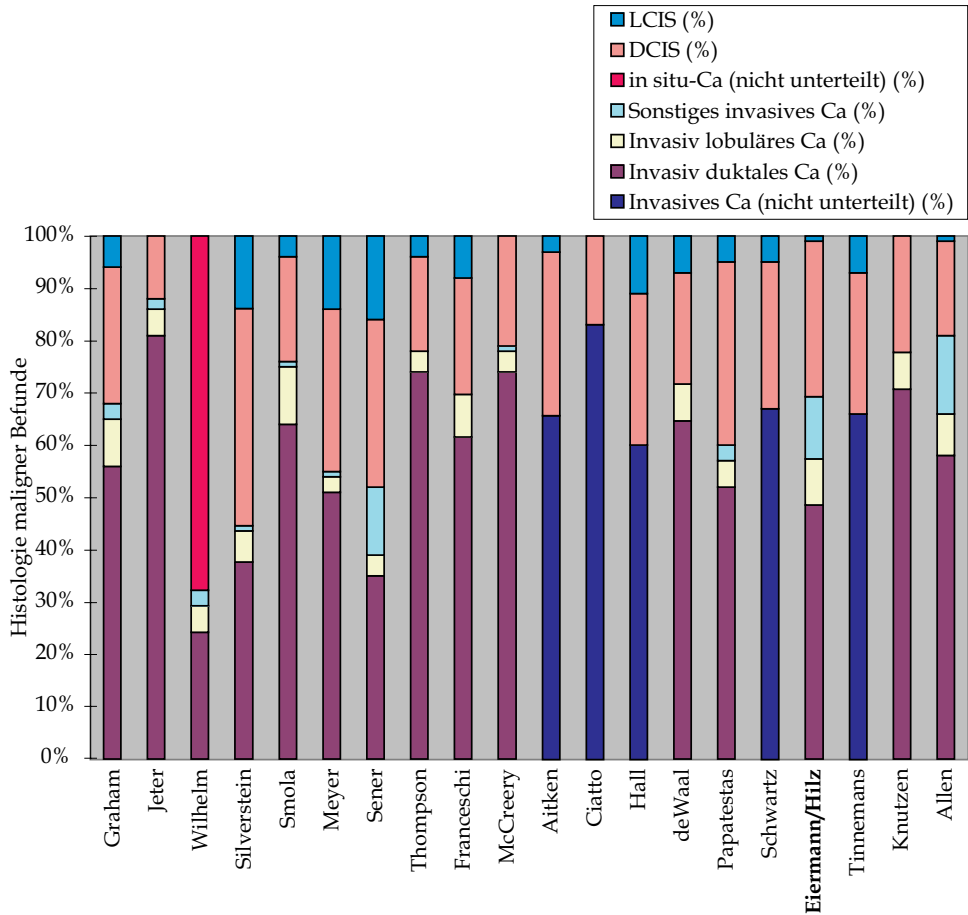
19 der 22 vorgestellten vergleichbaren Arbeiten geben nähere Angaben über die Histologie der malignen Befunde. Wilhelm²¹² unterteilt die in-situ-Karzinome nicht weiter, während Aitken,¹ Ciatto,³⁰ Hall,⁷⁵ Schwartz¹⁷⁵ und Tinnemans¹⁹⁸ nur die Anzahl aller invasiven Karzinome nennen, und diese nicht in invasiv duktale, lobuläre und sonstige invasive Karzinome aufteilen.

Nächste Seite

Abb. 59: Histologie maligner Befunde in vergleichbaren Arbeiten

Histologie maligner Befunde

Studienname	Gesamtanzahl maligner Befunde	Invasives Ca (nicht unterteilt) (n)	Invasives Ca (nicht unterteilt) (%)	Invasiv duktales Ca (n)	Invasiv duktales Ca (%)	Invasiv lobuläres Ca (n)	Invasiv lobuläres Ca (%)	Sonstiges invasives Ca (n)	Sonstiges invasives Ca (%)	in situ-Ca (nicht unterteilt) (n)	in situ-Ca (nicht unterteilt) (%)	DCIS (n)	DCIS (%)	LCIS (n)	LCIS (%)
Graham	78			44	56%	7	9%	2	3%			20	26%	5	6%
Jeter	83			67	81%	4	5%	2	2%			10	12%	0	
Wilhelm	264			63	24%	14	5%	9	3%	178	67%				
Silverstein	206			78	38%	12	6%	1	1%			86	42%	29	14%
Smola	84			54	64%	9	11%	1	1%			17	20%	3	4%
Meyer	275			141	51%	7	3%	4	1%			85	31%	38	14%
Sener	75			26	35%	3	4%	10	13%			24	32%	12	16%
Thompson	132			98	74%	5	4%	0				24	18%	5	4%
Franceschi	294			180	61%	23	8%	0				66	22%	25	8%
McCreery	95			70	74%	4	4%	1	1%			20	21%	0	
Aitken	144	94	65%									45	31%	5	3%
Ciatto	152	126	83%		26								17%		
Hall	119	72	60%		34								29%	13	11%
deWaal	56			36	64%	4	7%	0				12	21%	4	7%
Papatestas	149			78	52%	7	5%	4	3%			52	35%	8	5%
Schwartz	1130	753	67%		1				0%			322	28%	54	5%
Eiermann/Hilz	138			67	49%	12	9%	16	12%			41	30%	2	1%
Tinnemans	118	78	66%									32	27%	8	7%
Knutzen	295			208	70%	22	7%	1	0%			64	22%	0	
Allen	134			78	58%	11	8%	20	15%			24	18%	1	1%



Allein das Verhältnis zwischen invasiven und präinvasiven Karzinomen hat in den verschiedenen Untersuchungen eine erstaunliche Bandbreite: Einen sehr niedrigen Anteil an in-situ-Karzinomen haben Jeter¹⁰⁴ mit 12%, Ciatto³⁰ mit 17% und Allen³ mit 19%. Auf die Arbeit von Allen³ soll unten noch eingegangen werden, ist er doch der mit der höchsten m/b-Ratio. Ein auffallend hoher Anteil an in-situ-Karzinomen findet sich in den Arbeiten von Wilhelm²¹² mit 67%, von Silverstein¹⁸⁹ mit 56%, von Alexander² und Morrow¹⁴² mit jeweils 52%. Mit unserer Untersuchung liegen wir mit 31% in-situ-Karzinomen etwa in der Mitte. Entsprechend sind die invasiven Karzinome mit 88% (Jeter¹⁰⁴) bis 33% vertreten, bei uns 69%. Zwischen 7% (Silverstein¹⁸⁹) und 36% (Sener¹⁷⁶) davon sind nodalpositiv, in unserer Arbeit 32%.

Betrachtet man die Unterteilung in die einzelnen histologischen Untergruppen, ist das invasiv duktales Karzinom meist die größte Gruppe: Bei Wilhelm²¹² sind 24% (der ja mit 67% einen sehr hohen Anteil an in-situ-Karzinomen fand), bei Jeter¹⁰⁴ sind 81% aller malignen Befunde invasiv duktales, wir haben in der histologischen Untersuchung 49% invasiv duktales Karzinome gefunden. Das invasiv lobuläre Karzinom macht zwischen 3% (Meyer¹³⁸), bei uns 9%, und 11% (Smola¹⁹³) aus. Andere invasive Karzinome wurden in drei Arbeiten gar nicht gefunden, bei uns in 12% und am häufigsten bei Allen³ mit 15%. Graham⁷² berichtet von zwei »colloid«-Karzinomen, Jeter¹⁰⁴ von einem Adenokarzinom und einem tubulären Karzinom, Silverstein¹⁸⁹ fand ein Lymphom, Smola¹⁹³ ein medulläres Mammakarzinom, Sener¹⁷⁶ 10 tubuläre Karzinome, McCreery¹³² ein tubuläres Karzinom, Schwartz¹⁷⁵ ein malignes Karzinoid, in unserer Arbeit fanden sich 8 tubuläre, 3 tubulo-lobuläre, 2 muzinöse, ein invasiv undifferenziertes Karzinom, eine Lymphangiosis carcinomatosa und ein Lymphknoten mit medullärer Histologie jeweils ohne Primärtumor. Tinnemans¹⁹⁸ berichtet von 17 tubulären und 2 sonstigen Mammakarzinomen, Knutzen¹¹⁰ von einem Lymphom und Allen³ von 18 tubulären, 1 mukoiden und 1 medullären Mammakarzinom. Wilhelm,²¹² Meyer¹³⁸ und Papatestas¹⁴⁷ gehen auf die Kategorie »sonstiges invasives Karzinom« nicht näher ein. Der Anteil der Duktalen in-situ-Karzinome liegt zwischen 12% (Jeter,¹⁰⁴ der 88% invasive Karzinome fand) und 42% (Silverstein¹⁸⁹). Leider spezifiziert Wilhelm²¹² seine 67% in-situ-Karzinome nicht genauer. In unserer Untersuchung waren 30% aller TEs Duktale in-situ-Karzinome, z.T. vergesellschaftet mit Lobulären in-situ-Karzinomen, und in 1% fanden wir nur Lobuläre in-situ-Karzinome. Insgesamt finden sich zwischen 1% (Allen³) und 16% (Sener¹⁷⁶) Lobuläre in-situ-Karzinome.

4.2.3. Histologie der benignen Ergebnisse

Zwischen 37% (Allen³) und 88% (Graham⁷²) aller Tumorexstirpationen erbringen benigne Ergebnisse. In unserer Arbeit war in 68% eine benigne Veränderung Ursache der mammographischen Auffälligkeit. Die häufigste Veränderung ist dem Formenkreis der sogenannten Mastopathien zuzuordnen.

In zwischen 20 und 54% (bei uns 39%) der benignen Befunde läßt sich lediglich eine fibrozystische Mastopathie nachweisen, in 8 bis 46% (bei uns 44%) findet man auch proliferierende Bereiche ohne Atypien und in 1 bis 16% (bei uns 5%) mit Atypien. 0 bis 26% (bei uns 8%) der benignen Befunde sind auf Fibroadenome zurückzuführen. Die restlichen 2 bis 39% (bei uns 4%) spiegeln die gesamte restliche Bandbreite der benignen Mammaveränderungen wider: Hämatom, Lipom, Lymphknoten, entzündliche Veränderung, Papillom, sklerosierende Adenose, radiäre Narbe und vieles mehr.

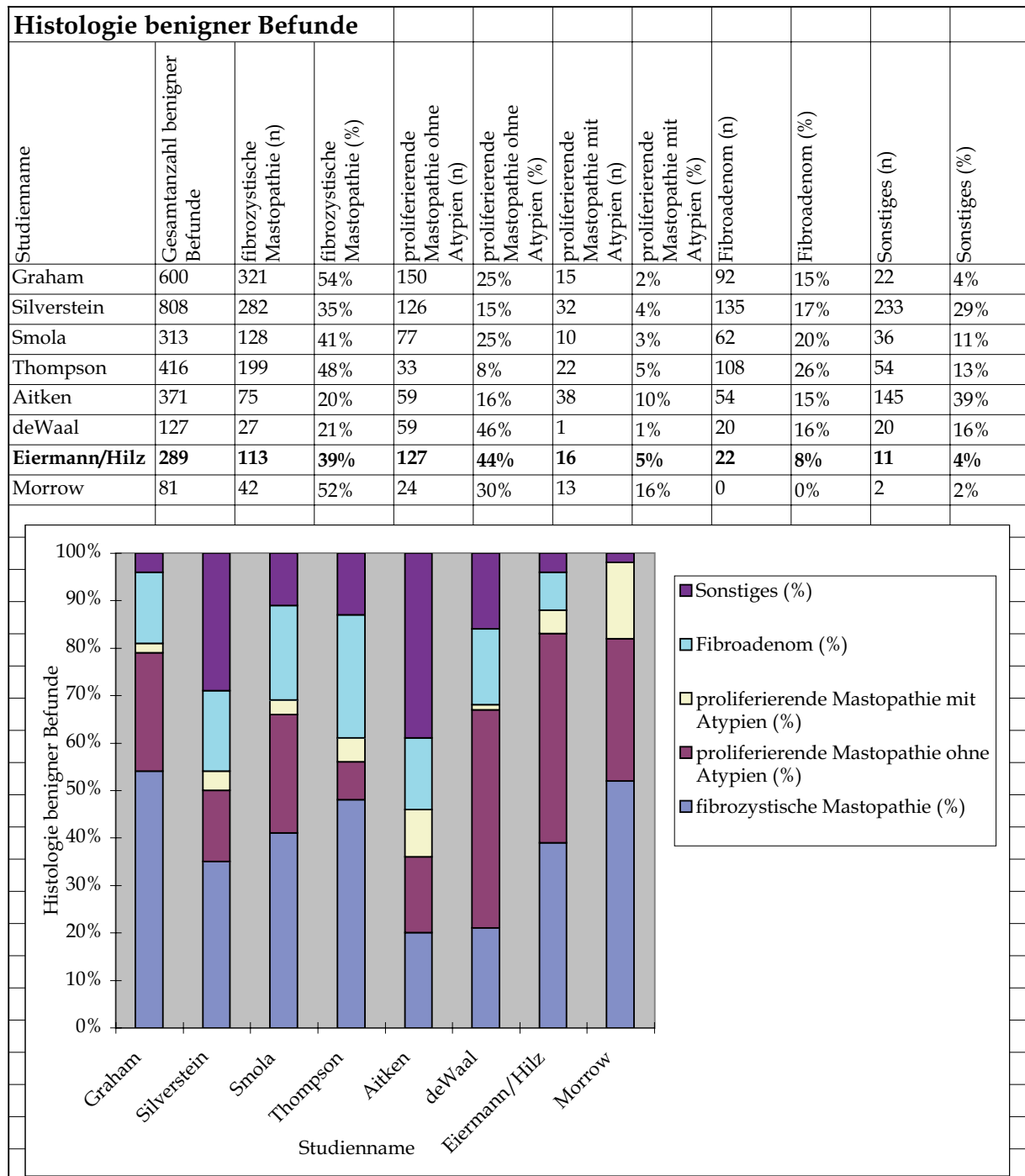


Abb. 60: Histologie benigner Befunde in vergleichbaren Arbeiten

4.2.4. Technisches: Anästhesie, präoperative Markierung, Präparatradiographie, Schnellschnitt, Nachresektion

Die Tumorexstirpationen können sowohl in Allgemeinnarkose als auch in Lokalanästhesie, ggf. unterstützt durch intravenöse Sedierung, durchgeführt werden. Vier Autoren – Aitken,¹ Alexander,² McCreery¹³² und Smola¹⁹³ – geben an, ihre TEs immer oder fast immer in Allgemeinanästhesie durchzuführen. Franceschi,⁶² Jeter¹⁰⁴ und Thompson¹⁹⁷ verwenden beide Narkosearten. In weiteren fünf Arbeiten – Allen,³ Graham,⁷² Papatestas,¹⁴⁷ Schwartz¹⁷⁵ und Sener¹⁷⁶ – wird der mammo-graphisch verdächtige Bezirk immer oder fast immer in Lokalanästhesie exstirpiert. Die restlichen Autoren machen keine Angaben über die gewählte Narkoseform. Die von uns untersuchten TEs wurden nahezu ausschließlich in Allgemeinnarkose durchgeführt.

In den meisten Untersuchungen – bei Aitken,¹ Allen,³ Baute,²⁰ Franceschi,⁶² Hall,⁷⁵ Jeter,¹⁰⁴ Knutzen,¹¹⁰ Meyer,¹³⁸ Schwartz,¹⁷⁵ Silverstein,¹⁸⁹ Thompson,¹⁹⁷ Wilhelm²¹² – werden die mammo-graphisch verdächtigen Areale präoperativ mittels »hook-wire« markiert. Mit verschiedenen Farbstoffen arbeiten Alexander² (Methylenblau und Renografin), de Waal²⁰⁸ (Patentblau oder Carbo medicinalis + Conray), Graham,⁷² McCreery¹³² und Papatestas¹⁴⁷ (»dye«, ohne genauere Angaben) und Sener,¹⁷⁶ Smola¹⁹³ und wir (Methylenblau).

Die Präparatradiographie dient dazu, intraoperativ die komplette Entfernung des mammo-graphisch auffälligen Areals zu überprüfen. 16 Autoren – darunter wir – berichten, meistens oder immer eine Präparatradiographie durchzuführen. Oft wird sie nur im Falle von Mikrokalzifikationen und kleinen Verdichtungen durchgeführt, ist der Befund intraoperativ palpabel, verzichten einige Autoren auf die radiologische Bestätigung der kompletten Exzision. Die übrigen Autoren machen diesbezüglich keine Angaben.

Nur zwei Autoren äußern sich darüber, ob eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung durchgeführt wurde und ob sie in manchen Fällen vom endgültigen histologischen Befund abweicht. Baute²⁰ gibt an, niemals präoperativ markierte nicht palpable Befunde einer Schnittuntersuchung zuzuführen. Nur Tinnemans¹⁹⁸ macht genauere Angaben über die Schnellschnitt-Diagnosen.

Danach ist bei insgesamt 359 TEs in 62 Fällen keine Schnellschnittuntersuchung durchgeführt worden, in 62 Fällen wurde die Diagnose dem Paraffinschnitt überlassen, in 244 Fällen (68%) waren die Diagnose von Schnellschnitt und Paraffinschnitten identisch, in 7 Fällen (2%) war die Schnellschnittdiagnose falsch-negativ und in 2 Fällen (1%) war sie falsch-positiv. Zum direkten Vergleich: In unserer Untersuchung wurde 3 mal die Diagnose dem Paraffinschnitt überlassen und in 14 Fällen war die Schnellschnittdiagnose falsch-negativ. Insgesamt 2% (9/359) falschen Schnellschnitt-diagnosen bei Tinnemans stehen also 3% (14/427) in unserer Arbeit gegenüber.

Über die Häufigkeit von Nachresektionen aufgrund inkompletter Exzision des verdächtigen Befundes machen insgesamt nur 6 Autoren Angaben. In den von uns untersuchten 427 TEs wurde in 75 Fällen keine Präparatradiographie durchgeführt, in 328 Fällen zeigte die Präparatradiographie die komplette Entfernung und in 24 Fällen mußte innerhalb der gleichen Sitzung nachreseziert werden. Nur in 2 Fällen (2/427 – 0,5%) war der fragliche Befund – Mikrokalk – auch im nachresezierten Areal nicht enthalten. Dies machte einmal längerfristige mammographische Kontrollen und einmal eine zweite Operation nötig, bei der der fragliche Bezirk schließlich entfernt wurde. Über die Häufigkeit von Nachresektionen im Rahmen des Ersteingriffs berichtet keine der untersuchten Arbeiten. In der Arbeit von Aitken¹ wurde in 14 von 515 Fällen (3%) der verdächtige Bezirk nicht und in 13 (2%) nur teilweise entfernt (27/515 – 5%). In 2 dieser Fälle wurde aufgrund der malignen Diagnose ein erweiterter operativer Eingriff nötig, in weiteren 2 Fällen wurde eine erneute dann erfolgreiche TE durchgeführt, die restlichen Befunde sind nur mammographisch kontrolliert worden.

Bei Alexander² wurden bei insgesamt 531 TEs in 7 Fällen die verdächtigen Befunde nicht entfernt (7/531 – 1%), was sechs erneute Operationen und eine längerfristige mammographische Kontrolle nötig machte.

Meyer¹³⁸ berichtet von 12 inkompletten Exzisionen bei insgesamt 1261 TEs (12/1261 – 1%), die einen erneuten Eingriff nach sich zogen.

Bei Sener¹⁷⁶ sind es 7 von 321 Tumorexstirpationen (7/321 – 2%), bei denen erst im Zweiteingriff der fragliche Befund entfernt wurde.

Smola¹⁹³ berichtet von 5 Nachresektionen (5/397 – 1%) und in der von Thompson¹⁹⁷ untersuchten Serie von 548 TEs waren es 3 Fälle (3/548 – 0,5%), in denen die komplette Entfernung nicht sicher nachzuweisen war.

4.2.5. Korrelation Mammographischer Befund – Histologie

4.2.5.1. Verschiedene Einteilungen der mammographischen Befunde

Die oben aufgeführten Arbeiten teilen die mammographischen Befunde in verschiedene Kategorien ein, so daß die Vergleichbarkeit untereinander deutlich erschwert wird.

In unserer Arbeit haben wir relativ viele – neun – mammographische Kategorien verwendet, in der Absicht, der einzelnen mammographischen Auffälligkeit eine möglichst genaue Malignitätswahr-

scheinlichkeit zuzuordnen. Manche Autoren teilen nur in die Rubriken Verdichtung, Mikrokalk oder beides ein.

Problematisch ist auch, daß viele Autoren ihre mammographischen Kategorien nur nennen und sie nicht genauer beschreiben. Graham⁷² etwa, um ein Beispiel zu nennen, teilt die vom ihm untersuchten 678 TEs in die folgenden mammographischen Kategorien ein: »nodules or masses with ill-defined borders«, »spiculated lesions«, »a density or unilateral asymmetry of one breast«, »cluster of or suspicious microcalcifications«. Unklar ist hier, ob die Kategorie, die in unserer Arbeit »klar umschriebene Verdichtung« genannt wird, Grahams »nodules« oder »density« entspricht. Wir haben Grahams nodules/masses unseren zwei Kategorien »klar umschriebene Verdichtung« und »unscharf begrenzte Verdichtung« zugeordnet. Spiculated lesions sind sicher sternförmige Veränderungen und die Kategorie Mikrokalk ist ebenso klar. Der Rubrik »density or unilateral asymmetry of one breast« ordnen wir unsere »Asymmetrie oder Architekturstörung« zu. Danach sind in Grahams Untersuchung am seltensten Asymmetrien/ Architekturstörungen maligne (in 10 von 173 Fällen, also 6%), 6% (16/211) der klar umschriebenen oder unscharf begrenzten Verdichtungen sind maligne, 14% (26/261) der Mikrokalzifikationen und 48% (16/33) der sternförmigen Veränderungen.

Die folgende Tabelle versteht sich als Versuch, die Arbeiten mit ihren jeweiligen mammographischen Kategorien vergleichbar zu machen.

Studienname	n	klar umschriebene Verdichtung	unscharf begrenzte Verdichtung	klar umschriebene oder unscharf begrenzte Verdichtung	sternförmige Veränderung	unscharf begrenzte oder sternförmige Verdichtung	Verdichtung allg.	Asymmetrie oder Architekturstörung
Graham	678			16/211 (8%)	16/33 (48%)			10/173 (6%)
Jeter	keine Angaben							
Wilhelm	keine Angaben							
Silverstein	1014	14/265 (5%)				44/94 (47%)		7/58 (12%)
Smola	397	keine verwertbaren Angaben über Verdichtungen						
Meyer	keine verwertbaren Angaben							
Sener	321			9/106 (8%)	23/29 (79%)			
Thompson	548						74/311 (24%)	
Franceschi	keine Angaben							
McCreery	358	2/76 (3%)			24/54 (44%)			1/16 (6%)
Aitken	keine Angaben							
Alexander	keine Angaben							
Ciatto	512	0/66 (0%)	33/93 (35%)		54/72 (75%)			2/18 (11%)
Hall	völlig andere Unterteilung/nicht vergleichbar							
de Waal	183	2/40 (5%)	4/14 (29%)		14/26 (54%)			
Papatestas	475						64/230 (28%)	
Schwartz	keine Angaben							
Eiermann/Hilz	427	3/22 (14%)	11/45 (24%)		19/23 (83%)			3/28 (11%)
Tinnemans	359	9/71 (13%)			34/51 (67%)			
Knutzen	859	1/84 (1%)				136/337 (40%)		22/82 (27%)
Baute	150	1/43 (2%)	10/19 (53%)		19/23 (83%)			2/4 (50%)
Morrow	keine Angaben							
Allen	212						86/119 (72%)	0/3 (0%)

StuDiennamE	Mikrokalk	klar umschriebene Verdichtung + Kalk	unscharf begrenzte Verdichtung + Kalk	sternförmige Veränderung + Kalk	unscharf begrenzte oder sternförmige Verdichtung + Kalk	Asymmetrie oder Architekturstörung + Kalk	Verdichtung allg. + Mikrokalk	Sonst
Graham	36/261 (14 %)							
Jeter								
Wilhelm								
Silverstein	122/521 (23%)					6/29 (21%)	13/47 (28%)	
Smola	31/127 (24%)							
Meyer								
Sener	31/153 (20%)						11/21 (52%)	1/12 (8%)
Thompson	40/204 (20%)						18/33 (54%)	
Franceschi								
McCreery	51/177 (29%)					3/8 (37%)	14/27 (52%)	
Aitken								
Alexander								
Ciatto	63/263 (24%)							
Hall								
de Waal	28/73 (38%)						6/27 (22%)	2/3 (67%)
Papatestas	69/206 (33%)						16/39 (41%)	
Schwartz								
Eiermann/Hilz	62/218 (28%)	1/11 (9%)	14/29 (48%)	11/11 (100%)		2/6 (33%)		12/34 (35%)
Tinnemans	61/188 (32%)						14/49 (29%)	
Knutzen	81/264 (31%)	0/3 (0%)			45/68 (66%)	10/21 (48%)		
Baute	11/35 (31%)						14/26 (54%)	
Morrow								
Allen	48/90 (53%)							

Tab. 17: Mammographische Kategorien in vergleichbaren Arbeiten

Jeter¹⁰⁴ berichtet lediglich, die mammographisch auffälligen Veränderungen, die exstirpiert wurden, seien »clustered microcalcifications«, »masses«, »areas of localized asymmetries« oder »change from previous mammograms« gewesen, nennt aber keine Zahlen, wie oft welche Kategorie maligne Befunde erbrachte.

Ebenso Wilhelm,²¹² in seiner Arbeit sind 71% der mammographischen Auffälligkeiten, die entfernt und histologisch untersucht wurden, »masses«, 27% »microcalcification« und 2% »both«. Wie oft die Histologie jeweils ein malignes Ergebnis erbrachte, geht aus seiner Veröffentlichung nicht hervor. Silverstein¹⁸⁹ teilt die mammographisch verdächtigen Befunde ein in »calcification« (23% maligne), und unterteilt diese Kategorie in verdächtige Mikroverkalkungen (»suspicious: clustered calcifications«), von denen 36% maligne sind, und wenig verdächtige Mikroverkalkungen (»minimally suspicious: dispersed calcifications«), wo nur 7% malignen Histologien entsprechen. Die zweite Kategorie »mass« (16%) unterteilt er ebenso in »suspicious/probably malignant masses: poorly defined«, von denen 47% maligne sind, und die wir unseren beiden Kategorien »unscharf begrenzte Verdichtung« und »sternförmige Veränderung« zuordnen, und in »minimally suspicious/probably benign: well-defined masses«, von denen 5% maligne sind. Dies dürfte unseren »klar umschriebenen Verdichtungen« entsprechen. Außerdem sind in seiner Untersuchung 12% der Asymmetrien/Architekturstörungen (»distortion«) maligne, 28% der »Verdichtung allgemein plus Mikrokalk«-Kategorie (»mass + calcification«) und 21% der mit Verkalkungen assoziierten Architekturstörungen (»distortion + calcification«).

In der Arbeit von Smola¹⁹³ werden die Mammographien in die Kategorien »nicht tastbarer Tumor« (18% maligne), »Kalzifikationen« (24%), »Verdichtung« (21%) und »erweiterter oder torquierter Milchgang« (24%) eingeteilt. Die Kalzifikationen sind dabei mit anderen Arbeiten vergleichbar, die restlichen 3 Kategorien jedoch werden nicht genauer beschrieben, der Unterschied zwischen nicht tastbaren Tumoren und Verdichtungen etwa wird nicht klar.

Meyer¹³⁸ unterteilt nur in »suspicious calcification« und »mass«, genaue Prozentzahlen werden nicht genannt.

Seners¹⁷⁶ Arbeit nennt »microcalcification« (20% maligne), »mass« (8%), »mass + microcalcification« (52%), »spiculated mass« (79%) und »other« (8%).

Thompson¹⁹⁷ legt nur drei mammographische Kategorien zugrunde: »irregular soft tissue density« (24% maligne) – womit wohl alle Arten von Verdichtungen gemeint sind –, »clustered microcalcification« (20%) und »both« (54%).

Franceschi⁶² teilt in »mass or density«, »calcifications« und »mass with associated calcifications« ein, nennt aber leider keine Zahlen über die Häufigkeit maligner Befunde der einzelnen Kategorien. Er stellt lediglich fest, daß von allen malignen Befunden, die durch Mikrokalzifikationen auffällig wurden, 58% invasiv sind, und von allen malignen »isolated mass lesions« 84% invasive Karzinome sind. Dies entspricht unserer Beobachtung, daß in-situ-Karzinome sich eher als Mikrokalk denn als Verdichtung mammographisch bemerkbar machen.

McCreery¹³² unterteilt in »calcification« (29% maligne), »mass + calcification« (52%), »asymmetric distortion« (6%), »asymmetric distortion + calcification« (37%), »spiculated mass« (44%) und »circumscribed mass« (3%). Unscharf begrenzte Verdichtungen werden hier nicht genannt. Die Mikrokalzifikationen werden noch unterteilt in »suspicious« (49% maligne) und »indeterminate« (0%). Er empfiehlt deshalb, nur die Kategorien »suspicious calcification«, »spiculated mass«, »mass + calcification« und »asymmetric distortion + calcification« zu biopsieren und die Kategorien »indeterminate calcification«, »circumscribed mass« und »asymmetric distortion without calcification« zu beobachten und nur bei Veränderungen in der Kontrollmammographie nach vier bis sechs Monaten ebenfalls zu biopsieren.

In der Arbeit von Aitken¹ sind mammographisch auffällige Befunde »microcalcification«, »parenchymal disturbance« und »mixed«, der Anteil der malignen Befunde wird nicht genannt.

Alexander² macht keine Angaben über die Art der mammographischen Auffälligkeiten.

Ciatto³⁰ teilt ein in »parenchymal distortion without opacity« (wohl Asymmetrie/Architekturstörung; 11% maligne), »opacities with poorly defined borders« (35%), »microcalcification« (24%), »stellate opacities« (sternförmige Veränderungen; 75%) und »opacities with regular borders« (0%). Die Mikrokalzifikationen unterteilt er weiterhin in »strongly suspicious« (56% maligne) und »moderately suspicious« (2%). Auch hier fällt auf, daß in der Kategorie »opacity with poorly defined borders« 94% invasive Karzinome sind, ebenso bei den »stellate opacities«, wo 98% invasive Karzinome sind. Unter den malignen Veränderungen, die als »strongly suspicious« gewertet wurden, sind 37% in situ.

Hall⁷⁵ unterteilt alle Läsionen, die »masses« und die Mikroverkalkungen, jeweils in »minimally«, »slightly«, »moderately« und »highly suspicious«. Er erklärt zwar, welche Zeichen von Mikroverkalkungen und Verdichtungen er als mehr oder weniger verdächtig ansieht, dennoch können seine Kategorien leider nicht mit denen der anderen Arbeiten verglichen werden.

De Waal²⁰⁸ benennt als mammographische Kategorien folgende: Rundherd (wohl entsprechend unserer klar umschriebenen Verdichtung; 5% maligne), sternförmige Veränderung (54%), diffuse Verdichtung (wohl unsere unscharf begrenzte Verdichtung; 29%), Verdichtung + Kalk (22%), Mikrokalk (38%) und unauffällig (67% maligne, hier handelt es sich um histologische Zufallsbefunde, beide Fälle LCIS, in der Nachbarschaft benignen Veränderungen).

Papatestas¹⁴⁷ unterteilt lediglich in »microcalcification« (33% maligne), »mass« (28%) und »calcification + density« (41%).

Gerade die Arbeit mit der höchsten Anzahl an untersuchten Tumorexstirpationen, Schwartz,¹⁷⁵ nennt lediglich die mammographischen Kategorien »mass with or without calcifications« und »calcifications alone«, teilt aber nicht den jeweiligen Prozentsatz maligner Befunde mit.

Die in unserer Arbeit benutzten mammographischen Kategorien sind »Mikrokalk« (28% maligne), »klar umschriebene Verdichtung« (14%), »klar umschriebene Verdichtung mit Mikrokalk«

(9%), »unscharf begrenzte Verdichtung« (24%), »unscharf begrenzte Verdichtung mit Mikrokalk« (48%), »sternförmige Veränderung« (83%), »sternförmige Veränderung mit Mikrokalk« (100%), »Asymmetrie oder Architekturstörung« (11%), »Asymmetrie oder Architekturstörung mit Mikrokalk« (33%) sowie »nicht beurteilbar« (35%).

Tinnemans¹⁹⁸ wiederum nennt nur vier Kategorien: »circumscribed or nodular mass« (wohl unserer klar umschriebenen Verdichtung entsprechend; 13% maligne), »clustered microcalcifications« (32%), »mass + microcalcifications« (29%) und »stellate-shaped mass« (67%).

Knutzen¹¹⁰ teilt ein in »microcalcifications« (31% maligne), »smooth mass« (wohl unsere klar umschriebene Verdichtung; 1%), »irregular mass« (am ehesten unsere unscharf begrenzte Verdichtung, aber auch sternförmige Verdichtung; 40%), »asymmetric distortion or asymmetric breast tissue« (27%), »smooth mass + microcalcification« (0%), »irregular mass + microcalcification« (66%), »asymmetric distortion or asymmetric breast tissue + microcalcification« (48%). Desweiteren werden die Mikroverkalkungen noch unterteilt in »benign« (0% maligne), »indeterminate« (22%) und »malignant« (92%).

Baute²⁰ nennt die Kategorie »well-defined mass« (2% maligne), »irregular mass« (wohl unsere unscharf begrenzte Verdichtung; 53%), »spiculated« (83%), »architectural distortion« (50%), »mass + calcification« (54%) und »calcification only« (31%).

Morrow¹⁴² äußert sich in ihrer Arbeit nicht über die jeweiligen mammographischen Auffälligkeiten. Zu guter Letzt Allen:³ Er unterteilt die mammographischen Befunde in die Sparten »mass« (72% maligne), »microcalcification« (53%) und »parenchymal deformity« (wohl am ehesten unsere Architekturstörung; 0%).

4.2.5.2. Malignitätswahrscheinlichkeit der jeweiligen mammographischen Auffälligkeiten

4.2.5.2.1. Umschriebene Verdichtungen

Einige Autoren der oben angeführten vergleichbaren Arbeiten fassen alle mammographischen Verdichtungsbefunde zu einer Gruppe zusammen: die klar umschriebenen und die unscharf begrenzten Verdichtungen und sogar die sternförmigen Veränderungen. Die Malignitätswahrscheinlichkeit ist dann 24% (Thompson¹⁹⁷), 28% (Papatestas¹⁴⁷) oder 72% (Allen³). Extra gewertet werden oft noch Verdichtungen, die mit Mikroverkalkungen assoziiert sind; deren Malignitätswahrscheinlichkeit liegt dann bei 22% (de Waal²⁰⁸) bis 54% (Thompson¹⁹⁷). Dazwischen liegen die Angaben von Silverstein¹⁸⁹ (28%), Tinnemans¹⁹⁸ (29%), Papatestas¹⁴⁷ (41%), McCreery¹³² (52%), Sener¹⁷⁶ (52%) und Baute²⁰ (54%). Wenn wir die mammographischen Befunde der von uns untersuchten TEs ebenfalls zu »alle Verdichtungen« und »Verdichtung jeglicher Art plus Mikrokalk« zusammenfassen, verbergen sich dahinter 37% respektive 51% maligne Befunde.

Manche Autoren werten zwar sternförmige Veränderungen extra, machen aber keinen Unterschied zwischen klar umschriebenen und unscharf begrenzten Verdichtungen. In dieser Gruppe der »mehr oder weniger umschriebenen Verdichtungen« liegt die Malignitätswahrscheinlichkeit bei 8% (Graham⁷² und Sener¹⁷⁶). Andere Autoren fassen »unscharf begrenzte und sternförmige Verdichtungen« zu einer eigenen Gruppe zusammen, die dann in 40% (Knutzen¹¹⁰) bzw. 47% (Silverstein¹⁸⁹) maligne Histologien widerspiegelt.

Betrachtet man die klar umschriebenen Verdichtungen als eigene Gruppe, liegen die Angaben für den Anteil der malignen Befunde bei 0% (Ciatto³⁰) und 14% (unsere Zahlen). Dazwischen bewegen sich Knutzen¹¹⁰ (1%), Baute²⁰ (2%), McCreery¹³² (3%), de Waal²⁰⁸ (5%), Silverstein¹⁸⁹ (5%) und Tinnemans¹⁹⁸ (13%). Unscharf begrenzte Verdichtungen als eigene Kategorie sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 24% (unsere Zahlen), 29% (de Waal²⁰⁸), 35% (Ciatto³⁰) oder sogar 53% (Baute²⁰) maligne. Nur von Knutzen¹¹⁰ und uns extra erwähnt werden die Kategorien »klar umschriebene Verdichtung plus Mikrokalk« (Knutzen: 0% maligne; unsere Arbeit: 9% maligne), »unscharf begrenzte Verdichtung plus Mikrokalk« (unsere Arbeit: 48%) bzw. »unscharf begrenzte oder sternförmige Verdichtung plus Mikrokalk« (Knutzen¹¹⁰ 66%).

4.2.5.2.2. Sternförmige Veränderungen

Die höchste Wahrscheinlichkeit für eine maligne Histologie verbirgt sich hinter der mammographischen Kategorie »sternförmige Veränderungen (plus Mikrokalk)«. Die niedrigsten Prozentzahlen nennt McCreery¹³² mit 44%, gefolgt von Graham⁷² (48%), de Waal²⁰⁸ (54%), Tinnemans¹⁹⁸ (67%), Ciatto³⁰ (75%), Sener¹⁷⁶ (79%) und Baute²⁰ und uns (jeweils 83%). Extra haben wir noch »sternförmige Verdichtungen plus Mikrokalk« gezählt, wo 11 von 11 Tumorexstirpationen maligne Ergebnisse erbrachten.

4.2.5.2.3. Mikrokalk

Mammographien, in denen lediglich Mikrokalzifikationen auffallend sind, machen einen relativ großen Teil der diagnostischen Tumorexstirpationen aufgrund nicht palpalber Veränderungen aus. Faßt man alle mammographischen Mikrokalk-Befunde zusammen, sind sie in 14% (Graham⁷²) bis maximal 53% (Allen³) Ausdruck einer malignen Veränderung. Dazwischen liegen die Angaben von Thompson¹⁹⁷ (20%), Sener¹⁷⁶ (20%), Silverstein¹⁸⁹ (23%), Ciatto³⁰ (24%), Smola¹⁹³ (24%), unsere Zahlen (28%), McCreery¹³² (29%), Knutzen¹¹⁰ (31%), Baute²⁰ (31%), Tinnemans¹⁹⁸ (32%), Papatestas¹⁴⁷ (33%) und de Waal²⁰⁸ (38%).

Einige Autoren haben nun die große Gruppe »Mikrokalk« in Befunde mit mehr oder weniger suspektem Aussehen unterteilt. Mikrokalzifikationen, die als maligne oder verdächtig aussehend gewertet wurden, ergaben eine tatsächlich maligne Histologie in 36% (Silverstein¹⁸⁹), 45% (unsere Arbeit, Kapitel 3.5.8.3., Kategorie »eher maligne« und »wahrscheinlich maligne«), 49% (McCreery¹³²), 56% (Ciatto³⁰) und 92% (Knutzen¹¹⁰). Als unklar/indeterminate eingestufte Mikrokalzifikationen haben eine Malignitätswahrscheinlichkeit von 0% (McCreery¹³²), 22% (Knutzen¹¹⁰) und 25% (unsere Zahlen). Mikrokalzifikationen, die als benigne oder wenig suspekt eingestuft wurden, waren in 0%, (Knutzen¹¹⁰), 2% (Ciatto³⁰), 7% (Silverstein¹⁸⁹) oder immerhin noch in 11% (unsere Arbeit) maligne.

4.2.5.2.4. Asymmetrie oder Architekturstörung

Die mammographische Kategorie »Asymmetrie oder Architekturstörung« ist schwierig einzuschätzen, da jeder Autor eine etwas andere Definition dafür hat. Entsprechend liegt die Malignitätswahrscheinlichkeit bei 0% (Allen³) bis 50% (Baute²⁰). Dazwischen liegen Graham⁷² (6%), McCreery¹³² (6%), wir (11%), Ciatto³⁰ (11%), Silverstein¹⁸⁹ (12%) und Knutzen¹¹⁰ (27%). Einige führen die Kombination von Asymmetrien oder Architekturstörungen mit Mikrokalzifikationen noch extra auf, die Wahrscheinlichkeit für eine maligne Histologie liegt dann deutlich höher, zwischen 21% (Silverstein¹⁸⁹), 33% (unsere Zahlen), 37% (McCreery¹³²) und 48% (Knutzen¹¹⁰).

4.2.5.3. BIRADS

Die vorangegangenen Kapitel illustrieren nur zu gut, welche Begriffsverwirrung in der Beurteilung von Mammographien herrscht. Um diese Begriffe zu standardisieren, ein Mittel zum Qualitätsmanagement zu schaffen, und Ergebnisse verschiedener Arbeitsgruppen vergleichbar zu machen, entwickelte das American College of Radiology 1998 »BIRADS«, das »Breast Imaging Reporting And Data System«. ¹¹² Ziel von BIRADS ist es, die mammographischen Befunde zu standardisieren und zu klassifizieren, klare Handlungsrichtlinien daraus abzuleiten und möglichst viele der USA-weit erhobenen Befunde zusammen mit dem histologischen Ergebnis und dem Outcome der Patientinnen in eine nationale Datenbank einzuspeisen.

Zur Befundbeschreibung wurde ein Lexikon von Begriffen sowie abschließende Bewertungen erarbeitet.

Zunächst wird die Beschreibung der Lokalisation eines mammographischen Befundes standardisiert. Dazu wird die Brust von vorne gesehen wie eine Uhr aufgeteilt, so daß ein Befund im kranialen Anteil bei »12 Uhr«, ein Befund im unteren inneren Quadranten der rechten Brust »zwischen 4 und 5 Uhr« liegt. Außerdem soll die Entfernung des fraglichen Befundes vom Brustmuskel bzw. von der Haut als subareolär, anterior, im mittleren Bereich oder posterior beschrieben werden.

Sodann soll der vorliegende Befund mit eventuell vorliegenden älteren Aufnahmen verglichen werden.

Um die zu erwartende Sensitivität des Mammogramms einordnen zu können, soll der Typ des Brustgewebes beschrieben werden. Es ist entweder fast ganz aus Fett bestehend, von vereinzelt Verdichtungen durchsetzt, heterogen dicht oder extrem dicht.

Die signifikanten Befunde werden als Verdichtung, Kalzifikation oder zusätzliche Auffälligkeit beschrieben.

Verdichtungen sind Läsionen, die in zwei verschiedenen Projektionen sichtbar sind. Ihre Größe soll in der größten Ausdehnung beschrieben werden. Wenn Ausziehungen von einer Verdichtung ausgehen, sollen diese nicht zur Größe hinzugerechnet werden. Die Form einer Verdichtung ist entweder rund, oval, lobulär, irregulär oder als architektonische Verziehung zu beschreiben. Ihr Rand ist umschrieben, mikrolobulär, verdeckt, unscharf oder undefiniert oder schließlich sternförmig. Die Dichte soll beschrieben werden als im Vergleich zum restlichen Brustdrüsengewebe hoch, isodens, von niedrigerer Dichte oder fetthaltig. Pathognomonische Befunde wie ein erweiterter Milchdrüsen-gang oder ein intramammärer Lymphknoten dürfen als solche beschrieben werden. Ferner soll erwähnt werden, ob zusätzlich Kalzifikationen vorliegen. Schließlich gibt es noch Fälle von asymmetrischem Brustgewebe, bei denen in einer Brust komplett oder teilweise dichteres Gewebe als in der Gegenseite vorliegt.

Kalzifikationen sollen anhand ihrer Anzahl, Größe, Morphologie, Verteilung, Lokalisation und Kombination mit anderen Befunden beschrieben werden. Sicher gutartig sind typisch aussehende Hautverkalkungen, Gefäßverkalkungen, Fibroadenome, erweiterte Milchgänge, Fettnekrosen, auch multiple runde sehr kleine Kalzifikationen. Mäßig malignitätsverdächtige Kalzifikationen sind oft rund oder wie eine Flocke geformt und haben einen unscharfen Rand. Stärker bis stark malignitätsverdächtig sind pleomorphe granuläre Kalzifikationen sowie schmale lineare sich aufzweigende Verkalkungen. Die Verteilung der Verkalkungen in der Brust ist als gruppiert, linear, segmental, regional oder diffus verteilt zu beschreiben.

Zuletzt sind zusätzliche Auffälligkeiten wie Haut- oder Mamilleneinziehung, Haut- oder Trabekelverdickung oder auffällige Lymphknoten zu erwähnen.

Dem auf diese Weise standardisierten Mammographiebefund soll schließlich eine Beurteilung zugeordnet werden, die handlungsorientiert ist. Die Beurteilungskategorien werden mit den Ziffern »0« bis »5« versehen. Die Beurteilung »0« verlangt zusätzliche radiologische Evaluation, wie Vergrößerungsmammographie oder Ultraschall, und ist insofern nur eine vorläufige Einordnung. Eine mit »1« bewertete Mammographie bietet keinerlei malignitätsverdächtigen Befund, ein sicher benigner mammographischer Befund wie ein Lipom oder sicher gutartige Kalzifikationen werden mit einer »2« versehen. Die Kategorie »3« beschreibt wahrscheinlich gutartige Befunde, die jedoch eine kurzfristige Kontrolle erfordern. In diese Kategorie fällt z.B. eine einzige Verdichtung mit weitgehend klar umschriebenem Rand. Der ACR empfiehlt hier halbjährliche mammographische Kontrollen zunächst über 2 Jahre. Befunde der Kategorie »4« weisen eine verdächtige Anomalie auf, hier sollte eine histologische Klärung folgen. Hochverdächtige Befunde schließlich werden mit einer »5« bewertet, so etwa sternförmige Verdichtungen, und sollten möglichst bald einer operativen Klärung zugeführt werden.

Ein wichtiger Teil von BIRADS ist schließlich die Erstellung einer nationalen Datenbank. Alle Einrichtungen, die Screening- und diagnostische Mammographien durchführen, sind aufgerufen, ihre Daten in computerkompatibler Form zu erfassen und an BIRADS weiterzuleiten. Erfasst werden soll die genaue Anzahl aller in einer Abteilung gescreenten Frauen, die Anzahl der jeweiligen mammographischen Kategorien, die Anzahl der entdeckten Karzinome mit genauen Informationen über Histologie, prognostische Indikatoren und Todesfälle.

Mittel- bis langfristig soll so das mammographische Screening auf eine wissenschaftlich verlässlichere Basis gestellt werden. Auch sollen Abteilungen durch Vergleich ihrer Daten mit der nationalen Datenbank ihre Ergebnisse bewerten und wenn nötig verbessern können.¹¹²

Die »BIRADS«-Fassung von 1998 ist nicht als endgültig gedacht, vielmehr sollen Rückmeldungen und Kritik in die jeweils nächste Fassung eingebracht werden, »BIRADS« im Fluß sein und immer möglichst bald den aktuellen Stand der Diskussion und wissenschaftlichen Bewertung widerspiegeln.

4.3. Möglichkeiten, die m/b-Ratio zu erhöhen

4.3.1. Feinnadelaspirationsbiopsie und Stanzbiopsie

Mammographisch auffällige Veränderungen müssen weiter abgeklärt werden. Um die hohe Zahl der operativen Tumorexstirpationen zu vermindern, sind jedoch zwei Strategien denkbar, die auch in Kombination eingesetzt werden können. So können Mammographien, die mit hoher Wahrscheinlichkeit eine benigne Veränderung widerspiegeln, zunächst in kürzeren Abständen mammographisch kontrolliert werden, und erst bei einer Befundänderung operativ abgeklärt werden. Die zweite Möglichkeit ist die Anwendung von Feinnadelaspirationsbiopsie (FNA) und/oder Stanzbiopsie. Die Lokalisationstechniken für diese beiden perkutanen Biopsiemethoden sind die gleichen: durch Palpation bei palpablen Befunden, eventuell ergänzt durch Ultraschall, bei nicht palpablen Befunden Lokalisation durch Ultraschall, Mammographie-Stereotaxie, MR oder CT.¹⁹ Als Indikationen für perkutane Biopsiemethoden werden zur Zeit genannt die zytologische oder histologische Bestätigung der benignen Natur mancher Läsionen zur Vermeidung offener Biopsien, die präoperative zytologische oder histologische Diagnose von wahrscheinlich karzinomatösen Veränderungen vor onkologischer Operation oder vor neoadjuvanter Chemo- oder Radiotherapie, und drittens die Diagnose von lokoregionären Rezidiven.¹⁹ Durch Feinnadelaspirationsbiopsie wird allerdings in einigen Fällen nicht genügend Material gewonnen, um eine definitive Aussage treffen zu können. Außerdem ist die Rate der falsch negativen Diagnosen zu hoch, um auf weitere Abklärung mittels Stanzbiopsie oder operativer Tumorexstirpation verzichten zu können. Bauer¹⁹ berichtet, erfahrene Untersucher würden bei 3 bis 4 separaten Punktionen in mehr als 95% genügend Material gewinnen, weniger Erfahrene allerdings nur in 70%. Die Rate der falsch negativen Befunde liegt zwischen 5 und 20%.¹⁹ Dowlatshahi³⁹ untersuchte 250 nicht palpable mammographische Veränderungen zunächst mittels FNA, dann mit Stanzbiopsie und schließlich mittels operativer Tumorexstirpation. Dabei ergab die FNA mit 2 bis 3 Punktionen in 61 Fällen (24%) zu wenig Material und in 9 Fällen (4%) war die Diagnose falsch negativ.³⁹ Fornage berichtet, die Rate inadäquater Materialgewinnung bei der FNA liege zwischen 17 und 26%.⁵⁹

Vielversprechend dagegen sind die Ergebnisse, die mit Stanzbiopsien erzielt wurden. So untersuchte Parker 1991 102 Patientinnen mit mammographisch suspekten nicht palpablen Läsionen zunächst mit Stanzbiopsie und danach mit operativer Tumorexstirpation mit Nadelmarkierung. Er benutzte dabei 14 Gauge-Nadeln, gewann in allen Fällen genügend Gewebe, und die Rate der falsch negativen Befunde lag bei 2% (2 von 102), davon war einer maligne. Dieser hatte nahe der Thoraxwand gelegen und hatte sich während der Biopsie verschoben. In dieser Untersuchung ergab aber auch die operative Tumorexstirpation zwei falsch negative Befunde.¹⁴⁸

Dowlatshahi³⁹ untersuchte – wie bereits erwähnt – 250 mammographisch verdächtige Befunde nacheinander mit FNA, Stanzbiopsie und operativer Exstirpation. Zunächst teilte er die auffälligen Befunde anhand ihrer mammographischen Malignitätswahrscheinlichkeit in gering, mittel und hoch verdächtige ein. Die FNA war – s.o. – in 24% insuffizient und in 4% falsch negativ. In der Stanzbiopsie wurden ebenfalls 2 bis 3 Gewebezylinder entnommen, in 17% reichte das Material nicht aus und in 8% war die Diagnose falsch negativ. Beide perkutanen Methoden zusammengekommen erbrachten in 7% der Fälle ungenügend Material und eine falsch negative Diagnose in 3% der Fälle. In der Diagnose von Verdichtungen war die Stanzbiopsie treffsicherer, bei Mikrokalzifikationen zeigte sich die FNA überlegen. Unterzog man nur die mammographisch wenig malignitätsverdächtigen Veränderungen einer perkutanen Biopsie mittels FNA und Stanze, gab es keine falsch negativen Befunde. Die insgesamt 8 falsch negativen Fälle waren alle unter 1 cm groß und mammographisch mittel- oder hochgradig malignitätsverdächtig gewesen.³⁹

Bauer^{18, 19} berichtet von 307 Stanzbiopsien, 188 davon wurden im Anschluß offen exstirpiert und 119 nur einem mammographischen Follow-Up unterzogen. Es waren jeweils 1 bis 3 Stanzzyylinder entnommen worden, in 96% war das Material ausreichend gewesen. Von den 187 durch offene TE kontrollierten Befunden ergab die Stanzbiopsie 3 falsch negative Befunde (3 von 187; 2%), diese waren jedoch klinisch, mammographisch oder sonographisch stark malignitätsverdächtig gewesen.^{18, 19}

4.3.2. Mammographische Kontrolle statt diagnostischer Tumorexstirpation

Eine weitere Möglichkeit, die m/b-Ratio zu erhöhen, wäre die Zuordnung wahrscheinlich benigner Veränderungen zu einer mammographischen Kontrollgruppe statt der sofortigen operativen Exstirpation. Die größte Studie hierzu stellte Sickles 1991¹⁸⁶ vor. Er unterzog 3184 Fälle von mammographisch wahrscheinlich gutartigen Befunden prospektiv einem regelmäßigen mammographischen Follow-Up. Dies bestand aus 4 Mammographien in den folgenden 3 bis 3,5 Jahren. Ausgeschlossen hatte er eindeutig benigne Befunde, zu denen er per Ultraschall nachgewiesene Zysten zählt, in der Mammographie sichtbares sedimentiertes Calcium in kleinen Zysten, Kalzifikationen in der Haut, typische verkalkte Fibroadenome, verkalkte Arterien, die typischen intra- oder periduktalen Kalzifikationen der Plasmazellmastitis und das typische Bild von intramammären Lymphknoten. Die untersuchte mammographischen Kontrollgruppe der wahrscheinlich benignen Befunde bestand aus folgenden Veränderungen: Kleine gruppierte runde oder ovale Mikrokalzifikationen, klar begrenzte Verdichtungen, fokale Asymmetrien, einzelne erweiterte Milchgänge, Architekturstörungen ohne zentrale Dichteerhöhung sowie mehrere über beide Mammae verteilte ähnlich aussehende kleine Kalzifikationen oder Verdichtungen. Von diesen insgesamt 3184 Fällen wurden im Verlauf bei 161 operative Tumorexstirpationen vorgenommen, 80% aufgrund von Veränderungen in der Mammographie, der Rest aufgrund neu aufgetretener Tastbarkeit der Veränderungen oder Patientinnenwunsch. Dabei wurden 17 Mammakarzinome gefunden (0,5%). 15 waren aufgrund Intervalländerung, 2 aufgrund neu aufgetretener Tastbarkeit biopsiert worden. 2 der 17 Karzinome waren DCIS, die anderen 15 invasiv. 2 der 17 Karzinome hatten je einen Lymphknoten befallen, alle waren frei von Fernmetastasen. Von den im gleichen Zeitraum aufgrund malignitätsverdächtiger mammographischer Befunde durchgeführten TEs hatten 38% eine maligne Veränderung ergeben. Das große Problem der Strategie der mammographischen Kontrolle wahrscheinlich benigner Befunde ist die Compliance. Die Rate der Patientinnen, die sich in Sickles' Untersuchung an das empfohlene Follow-Up-Regime hielten, verminderte sich mit jedem erneuten Mammographietermin. Zur ersten mammographischen Kontrolle erschienen 8% der Patientinnen nicht, zur zweiten 11%, zur dritten 18% und zur vierten 35%.¹⁸⁶

Varas²⁰³ unterzog ebenfalls 558 wahrscheinlich benigne Läsionen einem mammographischen Follow-Up. Dies bestand aus Kontrollen nach einem halben und nach einem Jahr, die durchschnittliche Follow-Up-Zeit war 26 Monate. Sicher benigne mammographische Befunde waren ebenfalls ausgeschlossen worden. Als wahrscheinlich benigne gewertet wurden klar umschriebene Verdichtungen, rundliche gruppierte Mikrokalzifikationen und einzelne Areale von auffälliger parenchymaler Dichte. 109 Patientinnen (20%) erschienen nicht zu den Kontrolluntersuchungen. Insgesamt 41 TEs wurden durchgeführt, 16 aufgrund von mammographischer Intervallveränderung, 4 aufgrund palpabler Befunde, 21 auf Wunsch der behandelnden Ärzte oder der Patientin. Die Exstirpation der zunächst als benigne eingeschätzten mammographischen Veränderungen ergab 9 Karzinome (2%), dazu kamen 3 Karzinome, die sich neu in zunächst unauffälligen Arealen entwickelt hatten. Von den 9 Karzinomen waren 2 DCIS, 7 invasiv, von diesen waren 2 nodalpositiv und eines hatte Fernmetastasen gestreut. Im gleichen Zeitraum durchgeführte TEs von mammographisch suspekten Befunden hatten in 47% maligne Ergebnisse erbracht.²⁰³

Helvie⁸⁴ untersuchte retrospektiv 144 mammographische Befunde niedriger Malignitätswahrscheinlichkeit, die einem Follow-Up unterzogen wurden. Die Befunde umfaßten klar umschriebene Veränderungen niedriger Dichte, benigne aussehende Mikrokalzifikationen und Areale asymmetrischer Dichte. Die Compliance war bei der Kontrolluntersuchung nach 4 Monaten noch 88%, nach 1, 2 und 3 Jahren betrug sie 71%, 60% und 47%. Eine Veränderung des mammographischen Befundes führte in 10 Fällen zur weiteren Abklärung, diese bestand in 6 operativen TEs, 3 FNAs und 1 sonographischen Untersuchung. Die FNAs und die Ultraschalluntersuchung ergaben Zysten als Ursache der mammographischen Auffälligkeit. Eine der 6 TEs erbrachte ein Mammakarzinom. Insgesamt zeigte also 1 von 144 (1%) wenig suspekten mammographischen Befunden eine maligne Veränderung. Im gleichen Zeitraum waren 43% von allen als verdächtig eingestuft und sofort biopsierten Befunden maligne.⁸⁴

Erickson⁵⁰ teilten 197 untersuchte Patientinnen in zwei Gruppen; bei 78 war der mammographische Befund verdächtig genug, eine sofortige TE zu veranlassen, diese ergab 15 Karzinome (19%). 119

wurden dem Follow-Up-Arm zugeteilt. Von 114 waren schließlich Follow-Up-Informationen erhältlich, bei insgesamt 7 wurden im Verlauf TEs durchgeführt, die in 2 Fällen (2 von 119; 2%) ein invasives Mammakarzinom ergaben.⁵⁰

Auch Arbeiten, die wir in unserem Kapitel »4.2. Vergleichbare Arbeiten« bereits erwähnten, haben sich mit der Frage auseinandergesetzt, wie die m/b-Ratio erhöht werden könnte. Morrow¹⁴² zum Beispiel schlägt vor, verdächtige mammographische Befunde zunächst in 5 Gruppen einzuteilen. Normale oder benigne aussehende Befunde werden keiner weiteren Diagnostik zugeführt, sondern nach dem üblichen Zeitraum einer weiteren Screening-Mammographie unterzogen. Die zweite Gruppe enthält Befunde mit einer geringen Malignitätswahrscheinlichkeit von unter 2%, dazu zählen klar umschriebene Verdichtungen und nicht-gruppierte Mikroverkalkungen. Diese werden nach 6 und 12 Monaten mammographisch kontrolliert, bleibt der fragliche Befund stabil, werden im Anschluß wieder jährliche Kontrollen durchgeführt. Eine dritte Gruppe besteht aus umschriebenen wenig röntgendichten Veränderungen mit an einer Stelle unklarer Begrenzung sowie aus nicht-linearen, nicht gruppiert liegenden Kalzifikationen. Diesen Befunden wird eine Malignitätswahrscheinlichkeit von 3–10% zugeschrieben, und es wird eine Feinnadelaspirationsbiopsie durchgeführt. Eine unverzügliche diagnostische Tumorexstirpation ist nötig bei sternförmigen Veränderungen und gruppierten polymorphen oder linearen Mikrokalzifikationen. Bei einer fünften Gruppe von Befunden werden zunächst zusätzliche mammographische Aufnahmen oder eine sonographische Untersuchung veranlaßt, nach deren genauer Begutachtung der Befund einer der vorher erwähnten 4 Gruppen zugeordnet wird.

Von insgesamt 267 überwiesenen Frauen, die Morrow anhand der obigen Kriterien verschiedenen Gruppen zuteilte, wurde nur noch bei insgesamt 129 eine operative Tumorexstirpation durchgeführt. Bei 48 davon (37%) fand sich ein Karzinom. 108 Frauen wurden gleich der zu operierenden Gruppe zugeteilt. Von 42 Frauen, bei denen zunächst eine Feinnadelaspirationsbiopsie durchgeführt wurde, zeigten sich bei 15 atypische oder maligne Zellen, daraufhin wurde ebenfalls eine TE veranlaßt: dabei fanden sich 5 Karzinome. Von den insgesamt 77 Frauen aus Gruppe 1 (normal) und 40 Frauen aus Gruppe 2 (Kontrollen nötig) wurde im weiteren Verlauf aufgrund mammographischer Veränderungen bei 6 (alle aus Gruppe 2) eine operative Tumorexstirpation nötig, 2 davon waren maligne (2 von 40 der Kontrollgruppe, also 5%). Insgesamt hat diese präoperative Evaluierung hier die Malignitätsrate von zunächst 48/267 (18%) auf 48/129 (37%) steigern können. Dabei wurde die Diagnose von 2 Karzinomen, die erst aufgrund von Veränderungen in Kontrollmammographien exstirpiert wurden, verzögert. Eins davon war ein DCIS, das andere ein 2,5 cm großes, invasiv duktales Karzinom ohne Lymphknotenbefall. Problematisch bei dieser Arbeit ist allerdings die kurze Beobachtungsdauer der Frauen, die nicht operiert wurden: sie wurden im Median nur 37 Monate (24 bis 70 Monate) beobachtet.

Allen, der ja über die höchste Rate an malignen Befunden bei TEs von nicht palpablen mammographischen Veränderungen berichtet (63%, s.o.), berichtet nur beiläufig von präoperativer Evaluierung fraglicher mammographischer Befunde mittels Feinnadelaspirationsbiopsie und nennt keine Zahlen, wieviele mammographische Veränderungen letztlich als nur gering verdächtig gewertet und mammographisch kontrolliert wurden.¹⁴²

Hall⁷⁵ teilt seine 400 mammographisch auffälligen Befunde in minimal, wenig, mittel- und hochgradig malignitätsverdächtige Verdichtungen und Mikrokalzifikationen ein. Von allen 400 operativ exstirpierten Befunden stellten sich 119 (30%) als maligne heraus. Retrospektiv schlägt Hall vor, bestimmte Gruppen von mammographischen Befunden nicht sofort zu biopsieren, sondern einem mammographischen Kontrollarm zuzuweisen. Danach würden minimal suspekte Kalzifikationen und minimal und wenig verdächtige Verdichtungen mammographisch kontrolliert. Von diesen insgesamt 127 Befunden stellten sich 6 (5%) als maligne heraus, davon 5 in-situ-Karzinome. Von den restlichen 273 verdächtigen Befunden ergaben 113 maligne Veränderungen. Die Rate maligner Befunde könnte also durch die Unterteilung in verdächtige Befunde und zu kontrollierende Befunde von jetzt 30% auf 41% angehoben werden. 6 Karzinome, davon 5 in-situ-Karzinome, würden dafür erst verspätet diagnostiziert.⁷⁵

McCreery,¹³² bei dem 95 von 358 TEs (27%) maligne Befunde erbrachten, schlägt vor, unspezifische Mikrokalzifikationen, klar umschriebene Verdichtungen und asymmetrisches Parenchym ohne Kalzifikationen mammographisch zu kontrollieren und verdächtige Mikrokalzifikationen, stern-

förmige Veränderungen, Verdichtungen mit Mikrokalk und Asymmetrien mit Mikrokalk sofort zu exstirpieren. Eine Änderung der Strategie in dieser Weise würde die Rate maligner Befunde von 27% (95 von 358) auf 47% (92 von 194) erhöhen. 2% (3 von 164) der wenig verdächtigen und zunächst kontrollierten Befunde sind maligne und würden verspätet diagnostiziert.¹³²

Auch Knutzen¹¹⁰ schlägt eine Unterteilung der mammographischen Befunde vor. In seiner Arbeit waren von 859 TEs 295 maligne (34%). Davon könnten folgende Läsionen zunächst mammographisch kontrolliert werden: benigne aussehende Kalzifikationen, klar umschriebene Verdichtung ohne und mit Kalzifikationen und asymmetrisches Parenchym. Dies würde den Anteil maligner Befunde von 34% (295 von 859) auf 41% (293 von 710) erhöhen, zwei Karzinome würden verspätet diagnostiziert.¹¹⁰

Silverstein¹⁸⁹ allerdings stellt fest, daß in seiner Arbeit 14 von 265 (5%) minimal verdächtigen Verdichtungen maligne sind, ebenso 15 von 221 (7%) als wahrscheinlich benigne eingestuften Verkalkungen, und empfiehlt deshalb generell eine Exstirpation dieser Befunde.¹⁸⁹

4.3.3. Mögliche Veränderung der Biopsiestrategie am Beispiel unseres Patientenguts

Wir wollen die von uns untersuchten 427 diagnostischen Tumorexstirpationen daraufhin untersuchen, ob durch eine veränderte Biopsiestrategie eine Erhöhung der Rate von 32% malignen histologischen Befunden möglich ist. Grundlagen der Berechnungen sind zwei Tabellen, die bereits im Kapitel »3.5.7.6. Korrelation Histologie – mammographischer Befund« respektive »3.5.8.3. Ergebnisse der gesonderten Betrachtung der Untergruppe Mikrokalk« besprochen wurden. Die erste Tabelle zeigt die Anteile benigner und maligner Histologien, die sich hinter den jeweiligen mammographischen Kategorien verborgen haben. Die zweite Tabelle zeigt die Ergebnisse der radiologischen Beurteilung von 100 Mikrokalk-Befunden, wobei jedem Befund eine Malignitätswahrscheinlichkeit zwischen »wahrscheinlich benigne« und »wahrscheinlich maligne« zugeordnet wurde. Wir wollen zwei veränderte Biopsiestrategien untersuchen.

4.3.3.1. Veränderte Biopsiestrategie 1

Die mammographischen Befunde »klar umschriebene Verdichtung mit Mikrokalk«, »Asymmetrie oder Architekturstörung ohne Mikrokalk« und »klar umschriebene Verdichtung ohne Mikrokalk« spiegeln in einem sehr geringen Prozent maligne Veränderungen wider. In der veränderten Biopsiestrategie 1 sollen sie nicht mehr sofort exstirpiert werden, sondern einer mammographischen Kontrolle nach einem halben Jahr, und dann jährlich, unterzogen werden. Bei Intervalländerung soll die operative Exstirpation die Histologie klären.

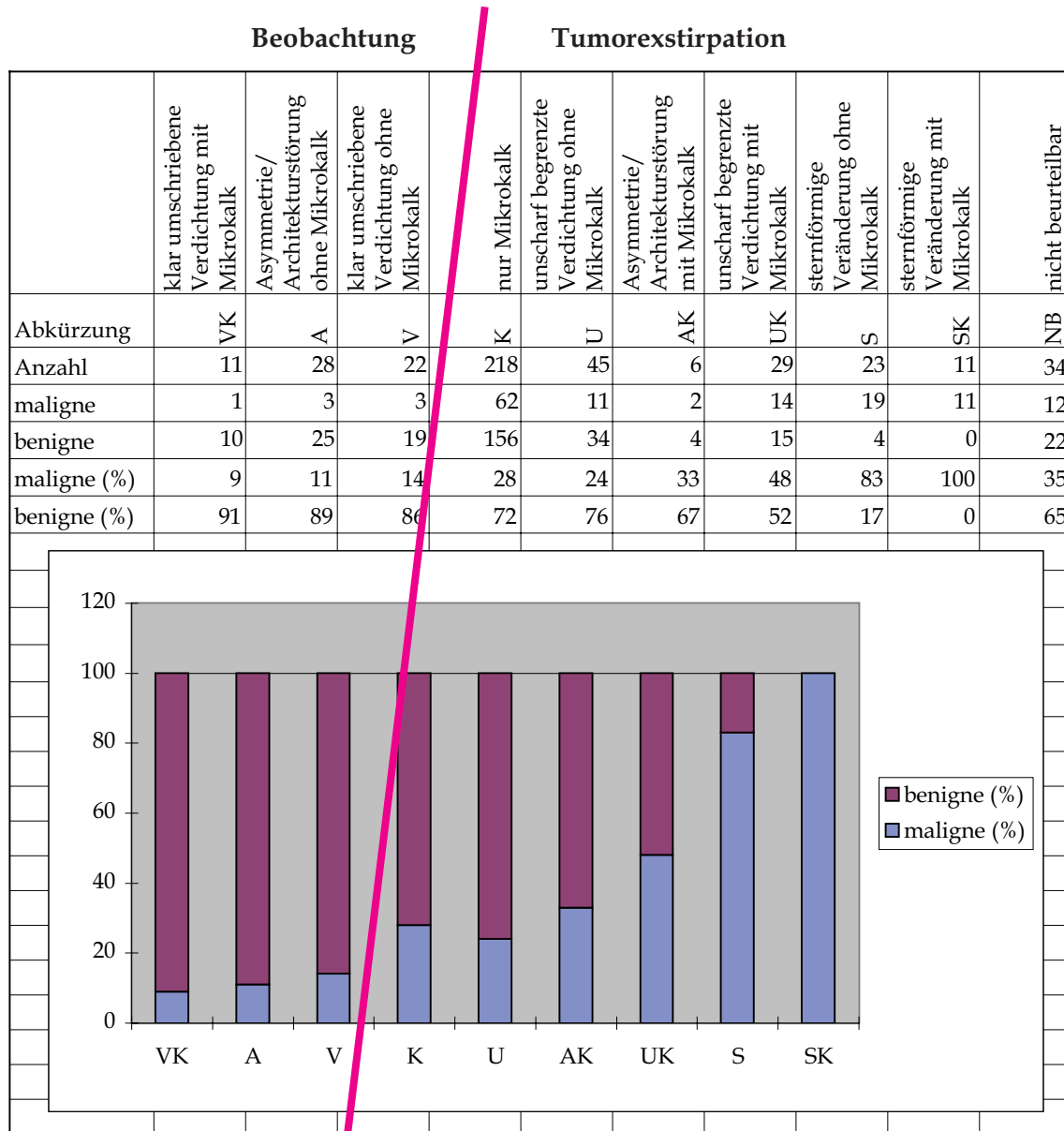


Abb. 61: Veränderte Biopsiestrategie 1 – mammographische Befunde

Dann werden 11 »klar umschriebene Verdichtungen mit Mikrokalk« nicht sofort exstirpiert. Die eine maligne Veränderung, die in dieser Gruppe entdeckt wurde, würde verspätet diagnostiziert werden. Dabei handelte es sich um einen invasiv duktales pT1c-Tumor ohne Lymphknotenbeteiligung bei einer 56jährigen Frau, der 2 Jahre nach der Diagnose eines nodalpositiven kontralateralen Tumors aufgetreten war.

Zum zweiten sind es 28 »Asymmetrien/Architekturstörungen ohne Mikrokalk«, die dem Kontrollarm zugewiesen würden. 3 davon haben sich als maligne herausgestellt: ein invasiv duktales pT1b-Tumor ohne Lymphknotenbeteiligung bei einer klinisch völlig unauffälligen 42jährigen Frau ohne vorhergehendes Mammakarzinom und mit leerer Familienanamnese; ein invasiv duktales multifokales pT2-Tumor mit Lymphknotenbefall und Fernmetastasen bei einer 53jährigen Frau, bei der gleichzeitig an einer anderen Stelle der Mamma ein palpabler Knoten mit Hauteinziehung exstirpiert wurde; und ein Lobuläres Karzinoma in situ bei einer 48jährigen Frau, bei der gleichzeitig kontralateral ein palpabler lymphknotennegativer pT2-Tumor entdeckt worden war.

Von den 22 »klar umschriebenen Verdichtungen ohne Mikrokalk«, die nicht sofort exstirpiert würden, haben sich ebenfalls 3 als maligne herausgestellt. Ein invasiv duktales pT1c-Tumor bei einer 65jährigen Frau, der nodalpositiv war und der durch einen Knoten in der Axilla klinisch verdächtig war; ein invasiv undifferenzierter nodalnegativer pT1b-Tumor bei einer 67jährigen Frau,

die 11 Jahre vorher bereits ein kontralaterales Mammakarzinom hatte; und ein Lymphknoten mit invasiv medullärer Histologie ohne Primärtumor und ohne axilläre Lymphknotenbeteiligung bei einer 45jährigen Patientin.

Zusätzlich wollen wir alle Mikrokalk-Befunde, die ein erfahrener Radiologe als wahrscheinlich benigne beurteilt, ebenfalls dem Kontrollarm zuordnen. Wir erinnern uns: wir hatten 100 der 218 »Mikrokalk«-Befunde einem erfahrenen Radiologen vorgelegt und ihn ohne weitere klinische Informationen um eine Einschätzung der Dignität gebeten. 7 hatte er »wahrscheinlich benigne« befundet, von denen auch alle sich in der Tat als benigne herausgestellt hatten. Von 37, die er als »eher benigne« einschätzte, waren 5 maligne und 32 benigne. Von 12 »unklaren« Befunden waren 3 maligne und 9 benigne, von 30 »eher malignen« Mikroverkalkungen waren 9 maligne und 21 benigne und von 14 als »wahrscheinlich maligne« eingeschätzten Mikrokalzifikationen waren 11 maligne und 3 benigne gewesen.

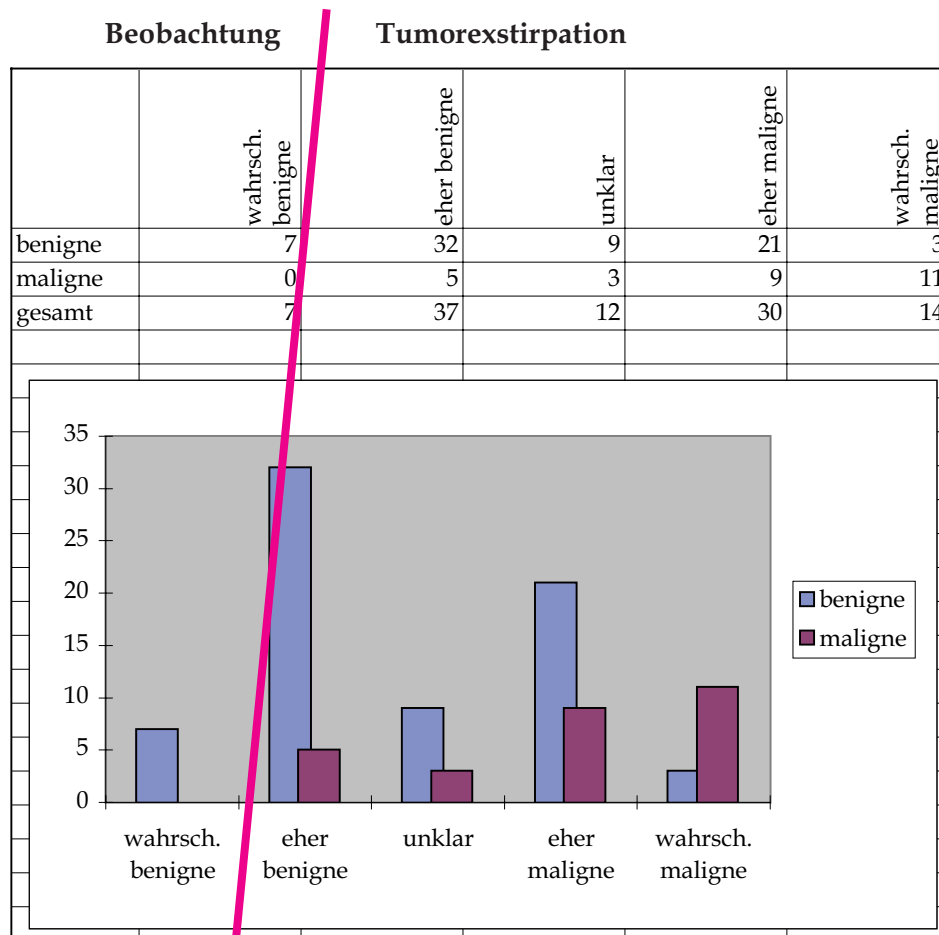


Abb. 62: Veränderte Biopsiestrategie 1 – Dignitätseinschätzung

Wir wollen die absolute Zahl, die sich auf die 100 extra befundeten Mammographien bezog, als Prozentzahl auf die insgesamt 218 mammographischen Mikrokalk-Befunde hochrechnen, und würden in der veränderten Biopsiestrategie 1 die 7% »wahrscheinlich benignen« Mikrokalk-Befunde dem Kontrollarm zuordnen. Das wären 15 Fälle, von denen sich 100% als in der Tat benigne herausgestellt haben.

Im folgenden sehen wir eine Übersicht über die Biopsiestrategie 1:

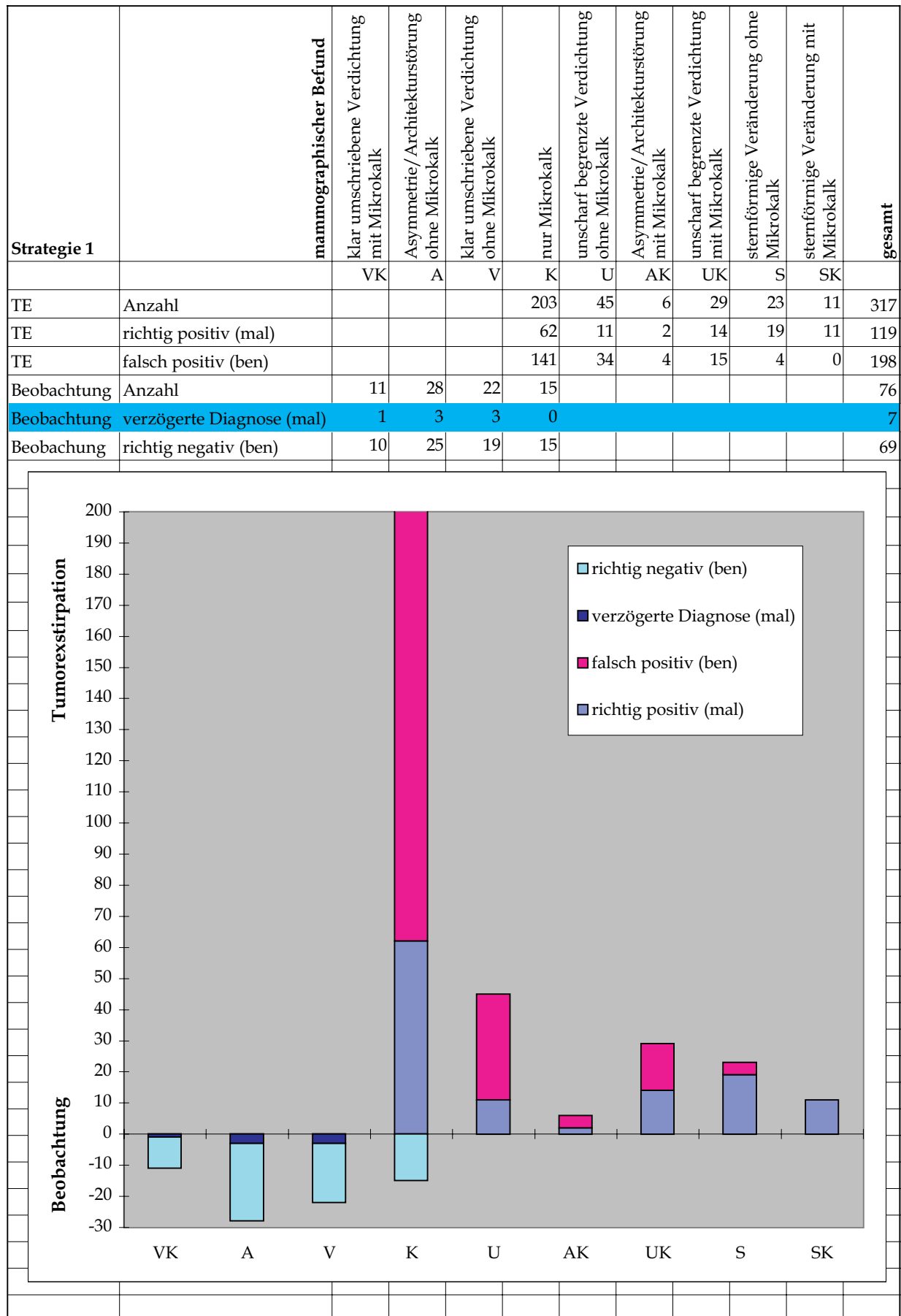


Abb. 63: Veränderte Biopsiestrategie 1 – Übersicht

Statt vorher 427 Tumorexstirpationen mit 32% malignen Ergebnissen würden jetzt nur noch 317 durchgeführt. Davon wären 37,5% – 119 – maligne, 62,5% – 198 – benigne. Verspätet diagnostiziert würden 7 Karzinome. 2 davon betrafen Frauen mit einem Mammakarzinom in der Anamnese, bei denen die Indikation zur Tumorexstirpation auffälliger mammographischer Veränderungen aufgrund dieser Tatsache wohl großzügiger gestellt würde. Bei 2 Frauen lag eine klinische Auffälligkeit vor, die unabhängig vom mammographischen Befund zur Abklärung und somit zur Diagnose geführt hätte: ein palpabler Knoten an einer anderen Stelle der Mamma, und ein palpabler Knoten in der Axilla. Bei einer Patientin spiegelte die mammographische Veränderung lediglich ein LCIS wider, kontralateral dagegen führte ein palpabler Befund zur Diagnose eines invasiven Mammakarzinoms. Lediglich bei zwei Patientinnen wäre bei unserer veränderten Biopsiestrategie 1 das Mammakarzinom in der Tat verspätet – aufgrund mammographischer Intervalländerung oder einer neu aufgetretenen Klinik – diagnostiziert worden: ein invasiv duktaler nodalnegativer pT1b-Tumor bei einer klinisch und anamnestisch völlig unauffälligen 42jährigen Patientin und ein Lymphknoten invasiv medullärer Histologie ohne Primärtumor bei einer ebenfalls klinisch unauffälligen 45jährigen Patientin. Umgekehrt wäre bei 76 Frauen keine Tumorexstirpation vorgenommen worden, sie wären lediglich der Kontrollgruppe zugeteilt und engmaschig mammographisch und klinisch überwacht worden. Nicht einberechnet wurden jetzt die 34 Patientinnen unserer Untersuchung, deren Mammographie nicht mehr vorlag oder nicht befundet werden konnte und die daher keiner Gruppe zuzuordnen waren. Von 76 Patientinnen wäre also bei 7 eine maligne Veränderung verspätet diagnostiziert worden, das sind 9%, deutlich mehr als die 0,5%, die Sickles¹⁸⁶ anführt, und die 2% von Varas.²⁰³

4.3.3.2. Veränderte Biopsiestrategie 2

Als zweite Strategie wollen wir noch radikaler vorgehen: Wir wollen zusätzlich die Mikrokalk-Befunde, die vom Radiologen als »eher benigne« eingestuft wurden, der Kontrollgruppe zuordnen. Dies waren 37 von 100 Mikrokalk-Befunden, hochgerechnet auf alle 218 Mikrokalk-Befunde also 82 Patientinnen, bei denen nicht sofort eine Tumorexstirpation durchgeführt würde. Dazu kommen natürlich die 15 Patientinnen, bei denen der Mikrokalk-Befund als »wahrscheinlich benigne« eingestuft wurde, und die wie in Biopsiestrategie 1 kontrolliert würden.

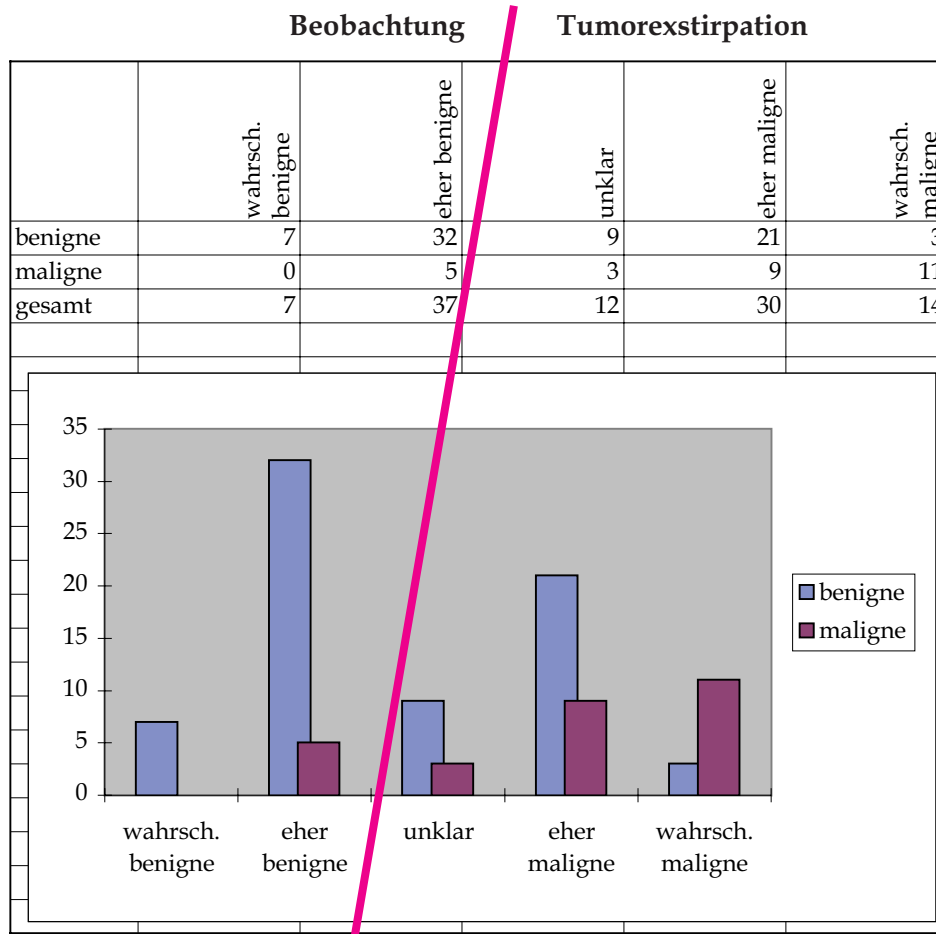


Abb. 64: Veränderte Biopsiestrategie 2 – Dignitätseinschätzung

Dies führt dazu, daß nur noch 235 Tumorexstirpationen vorgenommen werden. Von diesen stellen sich 45,5% – 107 – als maligne und 54,5% – 128 – als benigne heraus. Von den 158 mammographischen Befunden, die dem Kontrollarm zugewiesen werden, sind allerdings 12% – 19 – maligne und werden verspätet diagnostiziert. Zusätzlich zu den oben bereits erwähnten Patientinnen der mammographischen Gruppen »klar umschriebene Verdichtung mit Mikrokalk«, »Asymmetrie/Architekturstörung ohne Mikrokalk«, »klar umschriebene Verdichtung ohne Mikrokalk« und »wahrscheinlich benigner Mikrokalk« sind es jetzt noch 82 Patientinnen mit »eher benignem Mikrokalk«, die nicht sofort einer operativen Tumorexstirpation unterzogen würden. Von diesen hätten 12 ein Mammakarzinom. In unserer Untergruppe von 100 Patientinnen waren allerdings 4 von 5 Mammakarzinomen der mammographischen »eher benigner Mikrokalk«-Gruppe duktale in-situ-Karzinome. Verglichen mit der Biopsiestrategie 1 würden letztlich also zusätzlich 2 bis 3 invasive Karzinome durch die Biopsiestrategie 2 verspätet diagnostiziert. 158 Frauen würden dafür zunächst nicht operiert, sondern engmaschig kontrolliert.

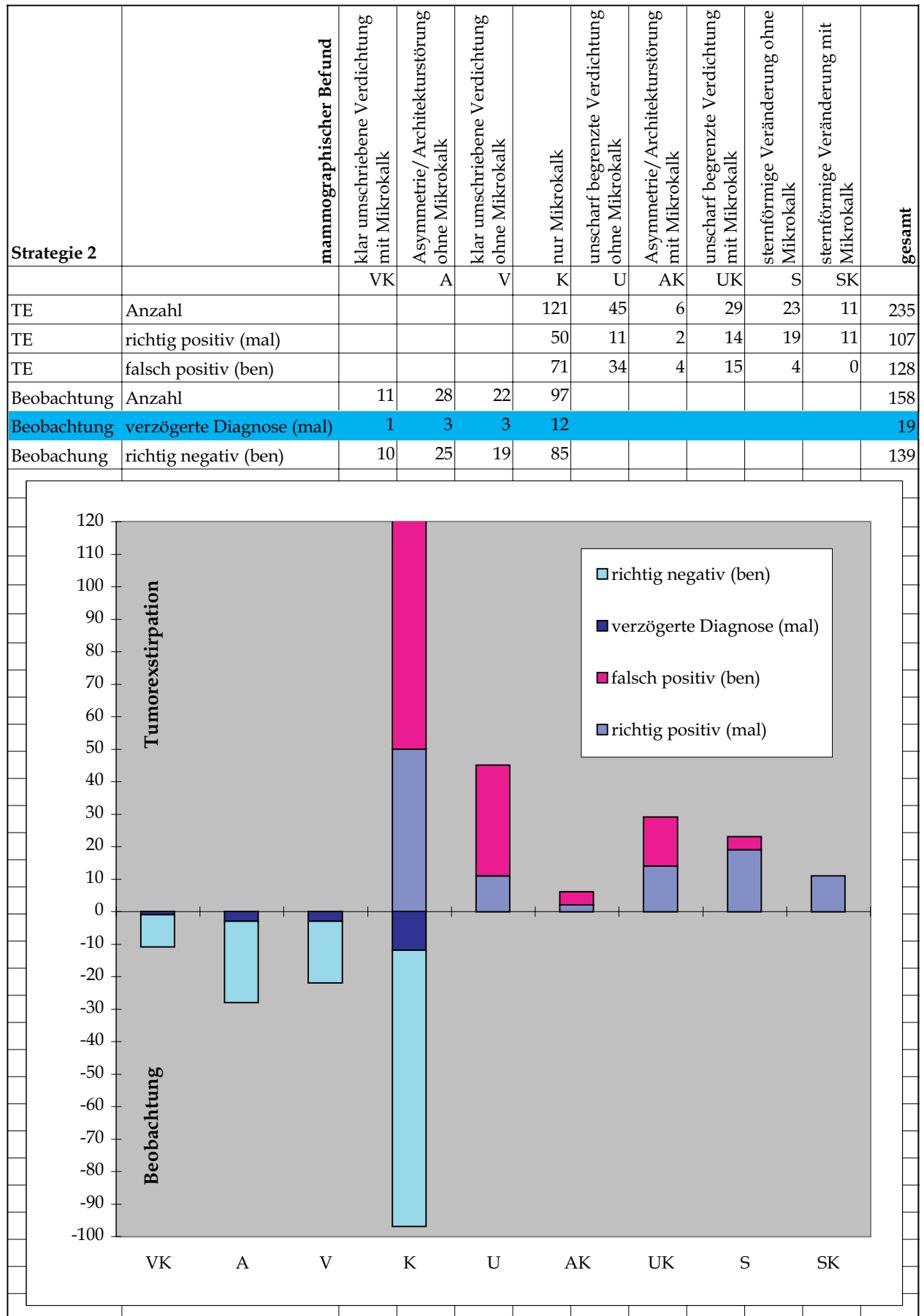


Abb. 65: Veränderte Biopsiestrategie 2 – Übersicht

Für die Zukunft sind also verschiedene Wege denkbar: Wir können die gleiche Strategie wie bisher weiterverfolgen und weiterhin um die 30% maligne Befunde bei unseren Tumorexstirpationen erreichen, eine Rate, die verglichen mit den anderen Arbeitsgruppen, relativ hoch ist. Wir können einen – kleineren oder größeren Teil – der mammographischen Befunde zunächst überwachen und erst bei Veränderung operieren. Dabei nehmen wir in Kauf, daß eine mehr oder weniger hohe Anzahl an Karzinomen verspätet diagnostiziert wird, aber insgesamt müssen deutlich weniger Patientinnen operiert werden. Schließlich können wir versuchen, präoperativ als zusätzliche diagnostische Möglichkeit etwa die Stanzbiopsie einzusetzen, und so die Rate der tatsächlich zu operierenden Patientinnen senken. Wichtig bei all diesen möglichen Wegen ist jedoch, die konkret betroffene Frau an der Überlegung teilhaben zu lassen: Einige Frauen werden sich auch bei geringer Malignitätswahrscheinlichkeit lieber einer Tumorexstirpation unterziehen wollen, um Klarheit zu haben, andere Frauen werden vorziehen, mit einem geringen Risiko und einer länger andauernden Ungewißheit zu leben. Letztlich sollte die Entscheidung über die im Einzelfall einzuschlagende Strategie bei ihnen liegen.

5. Zusammenfassung

5. ZUSAMMENFASSUNG

Gegenstand der vorliegenden Arbeit sind die Ergebnisse der histologischen Untersuchung von 427 Tumorexstirpationen von klinisch nicht palpablen mammographischen Auffälligkeiten, die in der Frauenklinik vom Roten Kreuz München zwischen Februar 1994 und Mai 1996 vorgenommen wurden. Die mammographischen Veränderungen wurden unmittelbar präoperativ mit Methylenblau markiert, und dann unter präparatradiographischer und histologischer Kontrolle komplett entfernt. Von 427 untersuchten Veränderungen bei 377 Patientinnen sind 138 (32%) maligne, dies ergibt eine m/b-Ratio von 1:2,09. Die 138 malignen Befunde teilen sich auf in 41 (30%) in situ Veränderungen (39 DCIS, 2 LCIS), 8 (6%) Rezidive und 89 (64%) invasive Karzinome (63 invasiv duktal, 10 invasiv lobulär, 16 sonstige invasive). Von den 89 invasiven Karzinomen sind 73 (82%) pT1-Tumore, 58 (68%) lymphknotennegativ, nur 1 (1%) hat bereits Fernmetastasen gesetzt. Signifikanten Einfluß auf die Dignität der mammographischen Veränderungen haben das Alter der Frau, die Indikation zur Mammographie, die Seite der mammographischen Veränderung, nicht aber der Menopausenstatus, ein vorangegangenes Mammakarzinom der Patientin oder einer nahen Verwandten. Die höchste Aussagekraft hat die Art der mammographischen Veränderung: sternförmige Verdichtungen mit Mikroverkalkungen sind in unserer Untersuchung in 100% maligne, ohne Mikrokalk in 83%, das Risiko sinkt bei unregelmäßigen Verdichtungen mit Mikrokalk (48% maligne Befunde), Asymmetrien mit Mikrokalk (33%), nur Mikrokalk (28%), unregelmäßigen Verdichtungen ohne Mikrokalk (24%), regelmäßigen Verdichtungen ohne Mikrokalk (14%), Asymmetrien ohne Mikrokalk (11%) auf 9% bei regelmäßigen Verdichtungen mit Mikrokalk. Um die m/b-Ratio zu erhöhen, wurden zwei Modelle konzipiert, mit dem Ziel, die Anzahl der operierten Patientinnen zu reduzieren. Dabei wurde jeweils eine Gruppe mammographischer Auffälligkeiten mit einer geringen Malignitätswahrscheinlichkeit einem Beobachtungsarm zugewiesen. Im ersten veränderten Biopsiestrategie-Modell würden statt 427 nur noch 317 Tumorexstirpationen sofort durchgeführt, davon wären 37,5% maligne, dafür würden 7 Karzinome verspätet diagnostiziert. Im zweiten Modell würden nur noch 235 Tumorexstirpationen mit einer Rate von 45,5% malignen Befunde sofort vorgenommen, dafür 19 Karzinome später diagnostiziert.

6. Abbildungsverzeichnis

6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Seite

Abb. 1	Notfalloperation einer 41jährigen Äbtissin des Klosters Ursprung mit stark blutendem, exulzeriertem Mammakarzinom am 25. Juni 1641 durch den Ulmer Stadtarzt Johannes Schultes. Nach dem Absetzen der mit Haltefäden unterfahrenen linken Brust erfolgte die Blutstillung mittels Glüheisen (aus Schultes, 1666) ¹	2
Abb. 2	5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von der Tumorgröße	19
Abb. 3	5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit von Tumorgröße und Lymphknotenbefall	19
Abb. 4	Lymphknotenbefall in Abhängigkeit von der Tumorgröße	21
Abb. 5	10-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom Lymphknotenbefall	21
Abb. 6	Lokalisation des Mammakarzinoms	24
Abb. 7	Anleitung zur Selbstuntersuchung	27
Abb. 8	Klinische Untersuchung der Brust	28
Abb. 9	Altersverteilung der Patientinnen	54
Abb. 10	Verteilung der auffälligen mammographischen Befunde	57
Abb. 11	Lokalisation des verdächtigen Befundes	58
Abb. 12	Vergleich nicht palpabler und palpabler Befunde	58
Abb. 13	Anteil maligner und benigner Befunde	60
Abb. 14	Malignitätshäufigkeit im Zeitverlauf	61
Abb. 15	Histologie der benignen Veränderungen	62
Abb. 16	Histologie der malignen Veränderungen	63
Abb. 17	Altersverteilung der benignen und malignen Veränderungen	64
Abb. 18	Verhältnis von in situ zu invasiven Karzinomen	65
Abb. 19	Lokalisation der malignen Veränderungen	66
Abb. 20	Tumorgrößen der invasiven Karzinome	66
Abb. 21	Lymphknotenbefall der invasiven Karzinome	67
Abb. 22	Lymphknotenbefall in Abhängigkeit von der Tumorgröße	68
Abb. 23	TNM-Einteilung der invasiven Karzinome	69
Abb. 24	Grading der invasiven Karzinome	70
Abb. 25	Grading der DCIS	71
Abb. 26	Anteil Komedo-DCIS	72
Abb. 27	Grading in Abhängigkeit von der Histologie des DCIS	73
Abb. 28	Korrelation Histologie – Alter der Patientin	74
Abb. 29	Korrelation Histologie – Menopausenstatus	75
Abb. 30	Korrelation Histologie – Indikation zur Mammographie	76
Abb. 31	Korrelation Histologie – Z.n. Mammakarzinom	77
Abb. 32	Korrelation Histologie – positive Familienanamnese	78
Abb. 33	Korrelation Histologie – mammographischer Befund	79
Abb. 34	Mammographie-Befund »Klar umschriebene Verdichtung mit Mikrokalk« – Histologie	82
Abb. 35	Mammographie-Befund »Asymmetrie/ Architekturstörung ohne Mikrokalk« – Histologie	82
Abb. 36	Mammographie-Befund »Klar umschriebene Verdichtung ohne Mikrokalk« – Histologie	83
Abb. 37	Mammographie-Befund »Unscharf begrenzte Verdichtung ohne Mikrokalk« – Histologie	84
Abb. 38	Mammographie-Befund »Nur Mikrokalk« – Histologie	85
Abb. 39	Mammographie-Befund »Asymmetrie/ Architekturstörung mit Mikrokalk« – Histologie	86
Abb. 40	Mammographie-Befund »Unscharf begrenzte Verdichtung mit Mikrokalk« – Histologie	86

Abb. 41	Mammographie-Befund »Sternförmige Veränderung ohne Mikrokalk« – Histologie	87
Abb. 42	Mammographie-Befund »Sternförmige Veränderung mit Mikrokalk« – Histologie	88
Abb. 43	Mammographie-Befund »nicht beurteilbar« – Histologie	88
Abb. 44	Mammographischer Befund beim invasiv duktalem Karzinom (inkl. Rez.)	90
Abb. 45	Korrelation mammographischer Befunde des invasiv duktalem Karzinoms mit Tumorgroße und Lymphknotenbefall	91
Abb. 46	Mammographischer Befund beim invasiv lobulärem Karzinom (inkl. Rez.)	92
Abb. 47	Mammographischer Befund beim sonstigen invasiven Karzinom	93
Abb. 48	Mammographischer Befund beim DCIS	94
Abb. 49	Mammographischer Befund bei der fibrozystischen Mastopathie	95
Abb. 50	Mammographischer Befund bei der proliferierenden Mastopathie	95
Abb. 51	Mammographischer Befund bei der Mastopathie mit Atypien	96
Abb. 52	»Mikrokalk« bei den verschiedenen Mastopathie-Formen und beim DCIS	97
Abb. 53	Mammographischer Befund beim Fibroadenom	98
Abb. 54	Korrelation Histologie – Seitenverteilung	98
Abb. 55	Korrelation Histologie – Lokalisation	99
Abb. 56	Korrelation Histologie – fragliche Tastbarkeit	100
Abb. 57	Ergebnisse der Untergruppe »Mikrokalk«	102
Abb. 58	Einschätzung der Dignität der »Mikrokalk«-Befunde	103
Abb. 59	Histologie maligner Befunde in vergleichbaren Arbeiten	112
Abb. 60	Histologie benigner Befunde in vergleichbaren Arbeiten	114
Abb. 61	Veränderte Biopsiestrategie 1 – mammographische Befunde	126
Abb. 62	Veränderte Biopsiestrategie 1 – Dignitätseinschätzung	127
Abb. 63	Veränderte Biopsiestrategie 1 – Übersicht	128
Abb. 64	Veränderte Biopsiestrategie 2 – Dignitätseinschätzung	130
Abb. 65	Veränderte Biopsiestrategie 2 – Übersicht	131

7. Tabellenverzeichnis

7. TABELLENVERZEICHNIS

Seite

Tab. 1	Inzidenz und Mortalität des Mammakarzinoms	6
Tab. 2	Risikofaktoren des Mammakarzinoms	9
Tab. 3	TNM-Klassifikation: pT-Primärtumor	18
Tab. 4	TNM-Klassifikation: pN-Regionäre Lymphknoten	20
Tab. 5	TNM-Klassifikation: pM-Fernmetastasen	22
Tab. 6	Kriterien des Gratings für das Mammakarzinom	23
Tab. 7	10-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom Grading	23
Tab. 8	Indikation zur Mammographie	55
Tab. 9	Mammographischer Befund im Vergleich zur Histologie (in absoluten Zahlen)	81
Tab. 10	Mammographischer Befund im Vergleich zur Histologie (in Prozent)	81
Tab. 11	Histologie im Vergleich zum mammographischen Befund (in absoluten Zahlen)	89
Tab. 12	Histologie im Vergleich zum mammographischen Befund (in Prozent)	90
Tab. 13	Korrelation mammographischer Befunde des invasiv lobulären Karzinoms mit Tumorgröße und Lymphknotenbefall	92
Tab. 14	Korrelation mammographischer Befunde des sonstigen invasiven Karzinoms mit Tumorgröße und Lymphknotenbefall	93
Tab. 15	Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW	104
Tab. 16	Vergleichbare Arbeiten	109
Tab. 17	Mammographische Kategorien in vergleichbaren Arbeiten	116

8. Literaturverzeichnis

8. LITERATURVERZEICHNIS

- 1 Aitken RJ, MacDonald HL, Kirkpatrick AE, Anderson TJ, Chetty U, Forrest APM: Outcome of Surgery for Non-palpable Mammographic Abnormalities. *Br J Surg* 1990; 77: 673–676
- 2 Alexander R, Candela FC, Dershaw DD, Kinne DW: Needle-Localized Mammographic Lesions. *Arch Surg* 1990; 125: 1441–1444
- 3 Allen MJ, Thompson WD, Stuart RC, Gill PT, Walton EW, Karczenski K, Hoffman J, Peel ALG: Management of Non-palpable Breast Lesions Detected Mammographically. *British Journal of Surgery* 1994; 81: 542–545
- 4 Anderson TJ, Page DL: The breast. In: McGee J, Isaacson PG, Wright NA: *Oxford Textbook of Pathology*. Vol 2a: Pathology of systems. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo 1992; 1643–1670
- 5 Azzopardi JG: Benign and Malignant Proliferative Epithelial Lesions of the Breast. A Review. In: *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19: 1717–1720
- 6 Bässler R, Böcker W, Hermanek P: Die gegenwärtige Situation des Gradings beim Mammakarzinom. *Pathologe* 1992; 13: 130–134
- 7 Bässler R, Schnürch H-G: Standards der pathohistologischen Aufarbeitung des Mammakarzinoms. In: *Gynäkologe* 1994; 27: 23–36
- 8 Bässler R.: Mamma. In: Remmele W. (Hrsg.): *Pathologie*. Band 4. Springer, Berlin 1997; 135–365
- 9 Bässler R: Mammakarzinom. In: Remmele W (Hg.): *Pathologie*, Band 4. Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1997; 237–339
- 10 Bässler R: Pathologie des Mammakarzinoms. In: *Schweizerische Rundschau für Medizin (Praxis)* 1995; 84 (13): 366–373
- 11 Barth A, Köchli OR, Brenner RJ, Giuliano AE, Castiglione M: Ductales Carcinoma in situ der Brust. In: *Schweiz Med Wochenschr* 1995; 125 (4): 103–112
- 12 Barth V, Prechtel K: Mastopathie. In: *Atlas der Brustdrüse und ihrer Erkrankungen*. Enke 1990; 76–80
- 13 Barth V, Prechtel K: Verkalkungen bei gut- und bösartigen Brustdrüsenprozessen. In: *Atlas der Brustdrüse und ihrer Erkrankungen*. Enke 1990; 101–103
- 14 Barth V, Prechtel K: Karzinom. In: *Atlas der Brustdrüse und ihrer Erkrankungen*, Enke 1990; 120–207
- 15 Bartow SA, Pathak DR, Black WC, Key CR, Teaf SR: Prevalence of Benign and Malignant Breast Lesions in Populations at Different Risk for Cancer: A Forensic Autopsy Study. *Cancer* 1987; 60: 2751
- 16 Bassett LW: Mammographic Analysis of Calcifications. *Radiologic Clinics of North America* 1992; 30: 93–105
- 17 Bastert G, Costa SD: Malignome der Mamma. Operative Primärtherapie des Mammakarzinoms. In: Bastert G. (Hg.): *Spezielle Gynäkologische Onkologie II*. Band 12 der Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Hg. Wulf K-H, Schmidt-Matthiesen H), Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1996; 121–243
- 18 Bauer M, Schulz-Wendtland R, Krämer S, Bühner M, Lang N, Tulusan AH: Indikationen, Technik und Ergebnisse der sonographisch gezielten Stanzbiopsie in der Mammadiagnostik (n=307). *Geburtsh u Frauenheilk* 1994; 54: 539–544
- 19 Bauer M, Tontsch P, Schulz-Wendtland R: Fine-Needle Aspiration and Core Biopsy. In: Friedrich M, Sickles EA (Eds.): *Radiological Diagnosis of Breast Diseases*. Springer, Berlin 1997; 291–298
- 20 Baute PB, Thibodeau M-E, Newstead G: Improving the Yield of Biopsy for Nonpalpable Lesions of the Breast. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 174: 93–96
- 21 Bell R (Hg.): *Wie wir werden, was wir fühlen*. Rowohlt, Reinbek bei Hamburg 1993; 66–67

- 22 Bloom HJG, Richardson WW: Histological Grading and Prognosis in Breast Cancer. A Study of 1.409 Cases of which 359 have been Followed for 15 Years. *Br J Cancer* 1957; 11: 359–377
- 23 Bodian CA, Perzin KH, Lattes R, Hoffmann P, Abernathy TG: Prognostic Significance of Benign Proliferative Breast Disease. *Cancer* 1993; 71: 3896–3907
- 24 Bradlow L: Does Abortion Increase Breast Cancer Risk? Quoted in *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1987–1988
- 25 Broeders MJM, Verbeek ALM: Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. In: Friedrich M, Sickles EA (Eds.): *Radiological Diagnosis of Breast Diseases*. Springer, Berlin 1997; 1–12
- 26 BSE – Breast Self Examination. <http://www.infobreastcancer.cyberus.ca/bse2.htm>
- 27 Bubb C, Baumeister R, Eiermann W, Engel J, Gabka C, Höß C, Konecny G, Lindner H, Untch M, Vehling-Kaiser U, Würschmidt F: Behandlung des lokalen und regionären Tumorrezidivs. In: *Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Hrsg: Tumorzentrum München 2001; 129–134
- 28 Cancer Committee of the College of American Pathologists: Is »Fibrocystic Disease« of the Breast Precancerous? In: *Arch Pathol Lab Med* 1986; 110: 171–173
- 29 Carter CL, Allen C, Henson DE: Relation of Tumor Size, Lymph Node Status, and Survival in 24.740 Breast Cancer Cases. In: *Cancer* 1989; 63: 181–187
- 30 Ciatto S, Cataliotti L, Distanti V: Nonpalpable Lesions Detected with Mammography: Review of 512 Consecutive Cases. *Radiology* 1987; 165: 99–102
- 31 Colditz GA, Egan KM, Stampfer MJ: Hormone Replacement Therapy and the Risk of Breast Cancer: Results from Epidemiologic Studies. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1473–1480
- 32 Colditz GA, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH, Rosner BA, Speizer FE: Family History, Age and Risk of Breast Cancer. *JAMA* 1993; 270: 338–343
- 33 Colditz GA: Epidemiology of Breast Cancer. *Cancer* 1993; 71: 1480–1489
- 34 Connolly JL, Schnitt SJ: Benign Breast Diseases. Resolved and Unresolved Issues. In: *Cancer* 1993; 71: 1187–1189
- 35 Daten des Gesundheitswesens. Band 3, Schriftenreihe des Bundesministeriums für Gesundheit: Mortalität. Nomos Verlagsgesellschaft Baden-Baden 1991; 129–137
- 36 Derigs HG, Huber C, Mahlke M, Kolbe K: Die Hochdosischemotherapie in der Behandlung des Mammakarzinoms: Gegenwärtiger Stand und Grenzen der Therapiemethode. *Geburtsh u Frauenheilk* 1996; 56: 190–197
- 37 Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI. <http://www.dimdi.de/germ/evalua/studien/mammo/mx3.html>
- 38 Dimpfl T, Genz T, Jung E, Kindermann G: Carcinoma in Situ der Mamma – ist eine axilläre Lymphadenektomie notwendig? *Geburtsh u Frauenheilk* 1996; 56: 18–22
- 39 Dowlatsahi K, Yaremko ML, Kluskens LF, Jokich PM: Nonpalpable Breast Lesions: Findings of Stereotaxic Needle-Core Biopsy and Fine-Needle Aspiration Cytology. *Radiology* 1991; 181: 745–750
- 40 Dupont WD, Page DL: Risk Factors for Breast Cancer in Women with Proliferative Breast Disease. *N Engl J Med* 1985; 312: 146–51
- 41 Dupont WD, Page DL: Menopausal Estrogen Replacement Therapy and Breast Cancer. *Arch Intern Med* 1991; 151: 67–72
- 42 Dupont WD, Parl FF, Hartmann WH, Brinton LA, Winfield AC, Worrell JA, Schuyler PA, Plummer WD: Breast Cancer Risk Associated with Proliferative Breast Disease and Atypical Hyperplasia. *Cancer* 1993; 71: 1258–65
- 43 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Systemic Treatment of Early Breast Cancer by Hormonal, Cytotoxic, or Immune Therapy. *Lancet* 1992; 339: 1–15, 71–85
- 44 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Effects of Radiotherapy and Surgery in Early Breast Cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1444–1455
- 45 Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG): Tamoxifen for Early Breast Cancer: An Overview of the Randomised Trials. *Lancet* 1998; 351: 1451–1467

- 46 Easton DF, Narod SA, Ford D, Steel M: The Genetic Epidemiology of BRCA1. *Lancet* 1994; 344: 761
- 47 Eiermann W, Baumeister R, de Waal JC, Fügler Th, Gabka C, Höß C, Lebeau A, Lindner H, Raab G, von Rottkay P, Untch M, Würschmidt F: Interdisziplinäres Vorgehen in der Primärtherapie des Mammakarzinoms. In: *Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Hrsg: Tumorzentrum München 2001; 53–60
- 48 Elston CW, Ellis IO: Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The Value of Histological Grade in Breast Cancer: Experience from a Large Study with Long-term Follow-Up. *Histopathology* 1991; 19: 403–410
- 49 Engel J, Schubert-Fritschle G, Hölzel D: Epidemiologie. In: *Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Hrsg: Tumorzentrum München 2001; 1–8
- 50 Erickson EJ, McGreevy JM, Muskett A: Selective Nonoperative Management of Patients Referred with Abnormal Mammograms. *Am J Surg* 160; 1990: 659–664
- 51 Ewertz M, Duffy SW, Adami H, Kvale G, Lund E, Meirik O, Møller M, Soini I, Tulinius H: Age at First Birth: Parity and Risk of Breast Cancer; A Meta-analysis of Eight Studies from the Nordic Countries. *Int J Cancer* 1990; 46: 597–603
- 52 Feig SA: Breast Masses. Mammographic and Sonographic Evaluation. *Radiologic Clinics of North America* 1992; 30: 67–92
- 53 Fisher B, Costantino J, Redmond C, Fisher E, Margolese R, Dimitrov N, Wolmark N, Wickerham DL, Deutsch M, Ore L, Mamounas E, Poller W, Kavanah M: Lumpectomy Compared with Lumpectomy and Radiation Therapy for the Treatment of Intraductal Breast Cancer. *N Engl J Med* 1993; 328: 1581–1586
- 54 Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL, Cronin WM: Reanalysis and Results after 12 Years of Follow-Up in a Randomized Clinical Trial Comparing Total Mastectomy with Lumpectomy with or without Irradiation in the Treatment of Breast Cancer. *N Engl J Med* 1995; 333: 1456–1461
- 55 Fisher ER: The Impact of Pathology on the Biologic, Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Considerations in Breast Cancer. In: *Surg Clin North Am* 1984; 64: 1073–1093
- 56 Fisher ER, Fisher B, Sass R, Wickerham L: Pathologic Findings From the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol No. 4). *Cancer* 1984; 54: 3002–3011
- 57 Fisher ER, Sass R, Fisher B, Wickerham L, Paik SM: Pathologic Findings From the National Surgical Adjuvant Breast Project (Protocol 6) I. Intraductal Carcinoma (DCIS). *Cancer* 1986; 57: 197–208
- 58 Ford D, Easton DF, Bishop DT, Narod SA, Goldgar DE: Risks of Cancer in BRCA1-Mutation Carriers. *Lancet* 1994; 343: 692–695
- 59 Fornage BD: Guided Fine-Needle Aspiration Biopsy of Nonpalpable Breast Lesions: Calculation of Accuracy Values. *Radiology* 1990; 177: 884–885
- 60 Foster RS, Lang SP, Costanza MC, Worden JK, Haines CR, Yates JW: Breast Self-Examination Practices and Breast-Cancer Stage. *N Engl J Med* 1978; 299: 265–270
- 61 Foster RS, Costanza MC: Breast Self-Examination Practices and Breast Cancer Survival. *Cancer* 1984; 53: 999–1005
- 62 Franceschi D, Crowe JP, Lie S, Duchesneau R, Zollinger R, Shenk R, Stefanek G, Shuck JM: Not All Nonpalpable Breast Cancers Are Alike. *Arch Surg* 1991; 126: 967–971
- 63 Friedl W, Herfarth Ch: Brustdrüse. In: *Chirurgische Facharztweiterbildung. Operationsatlas zu den geforderten operativen Verfahren*. Band 1. Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1997; 51–58
- 64 Friedl W, Herfarth Ch: Maligne Brustdrüsenveränderungen. In: *Chirurgische Facharztweiterbildung. Operationsatlas zu den geforderten operativen Verfahren*. Band 2. Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1998; 37–50
- 65 Frykberg ER, Santiago F, Betsill WL, O'Brien PH: Lobular Carcinoma in Situ of the Breast. In: *Surg Gynecol Obstet* 1987; 164: 285–301

- 66 Frykberg ER, Masood S, Copeland EM, Bland KI: Ductal Carcinoma in situ of the Breast. *Surg Gynecol Obstet* 1993; 177: 425–440
- 67 Frykberg ER, Bland KI: Overview of the Biology and Management of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. In: *Cancer* 1994; 74: 350–361
- 68 Gabka C, Baumeister R, Bubb C, Eiermann W, Funke I, Gauwerky J, Höß C, Nestle-Krämling C, Raab G, Untch M: Plastische Chirurgie der Brust. In: *Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Hrsg: Tumorzentrum München 2001; 61–67
- 69 Garber JE: Familial Aspects of Breast cancer. In: Harris JR et al: *Breast Diseases*. Lippincott, Philadelphia 1991; 142–152
- 70 Gerber B: Einfluß von Umwelt, Ernährung und Lebensstil auf das Brustkrebsrisiko. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 24: 1383–1389
- 71 Göhring U-J, Scharl A, Ahr A: Der Stellenwert der immunhistochemischen Bestimmung von Rezeptoren, Gewebsproteasen, Tumorsuppressorproteinen und Proliferationsmarkern als Prognoseindikatoren beim primären Mammakarzinom. *Geburtsh u Frauenheilk* 1996; 56: 177–183
- 72 Graham NL, Bauer TL: Early Detection of Occult Breast Cancer: The York Experience with 678 Needle Localization Biopsies. *Am Surg* 1988; 54: 234–239
- 73 Graham S: Alcohol and breast cancer. *N Engl J Med* 1987; 316: 1211–1212,
- 74 Greenwald P, Masca PC, Lawrence CE, Horton J, McGarrah RP, Gabriele T, Carlton K: Estimated Effect of Breast Self-Examination and Routine Physician Examinations on Breast-Cancer Mortality. *N Engl J Med* 1978; 299: 271–273
- 75 Hall FM, Storella JM, Silverstone DZ, Wyshak G: Nonpalpable Breast Lesions: Recommendations for Biopsy Based on Suspicion of Carcinoma at Mammography. *Radiology* 1988; 167: 353–358
- 76 Harbeck N, Eiermann W, Engel J, Funke I, Lebeau A, Permanetter W, Untch M: Prognosefaktoren beim primären Mammakarzinom. In: *Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Hrsg: Tumorzentrum München 2001; 39–43
- 77 Harris JR: Clinical Management of Ductal Carcinoma in Situ. In: Harris JR: *Breast Diseases*. Lippincott, Philadelphia 1991; 233–239
- 78 Harris JR, Lippmann ME, Veronesi U, Willett W: Breast Cancer. First of Three Parts. *N Engl J Med* 1992; 327: 319–328
- 79 Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W: Breast Cancer. Second of Three Parts. *N Engl J Med* 1992; 327: 390–398
- 80 Harris JR, Lippman ME, Veronesi U, Willett W: Breast Cancer. Third of Three Parts. *N Engl J Med* 1992; 327: 473–480
- 81 Haskell CM, Giuliano AE, Thompson RW, Zarem HA: Breast Cancer. In: Haskell CM: *Cancer Treatment*. W.B. Saunders, Philadelphia 1990; 123–164
- 82 Heidenreich P, Vogt H, Bachter D, Büchels H, Steinfeld D, Wawroschek F, Wengenmair H, Wagner T: Das Konzept des Wächterlymphknotens. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 9: 423–429
- 83 Hellman S, Harris JR: The Appropriate Breast Cancer Paradigm. *Cancer Research* 1987; 47: 339–342
- 84 Helvie MA, Pennes DR, Rebner M, Adler DD: Mammographic Follow-Up of Low-Suspicion Lesions: Compliance Rate and Diagnostic Yield. *Radiology* 1991; 178: 155–158
- 85 Henderson C: Prognostic Factors. In: Harris JR: *Breast Diseases*. Lippincott, Philadelphia 1991; 332–346
- 86 Herold G: Internistische Tumorthherapie. In: Herold G: *Innere Medizin*. Selbstverlag Köln 1996; 80–87
- 87 Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik. 2. Klinischer Befund. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996; 7–11
- 88 Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik. 3. Mammographie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996; 12–82

- 89 Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik. 4. Sonographie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996; 83–93
- 90 Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik. 5. Magnetresonanztomographie (MRT). Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996; 94–102
- 91 Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik. 6. Transkutane Biopsiemethoden. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996; 103–113
- 92 Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik. 7. Präoperative Markierung. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996; 114–123
- 93 Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik. 9. Mastopathie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996; 146–161
- 94 Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik. 10. Zysten. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996; 162–171
- 95 Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik. 11. Gutartige Tumoren. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996; 172–201
- 96 Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik. 13. In-situ-Karzinome. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996; 217–228
- 97 Heywang-Köbrunner SH, Schreer I: Bildgebende Mammadiagnostik. 14. Invasives Karzinom. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1996; 229–273
- 98 Hilleren DJ, Andersson IT, Lindholm K, Linnell FS: Invasive Lobular Carcinoma: Mammographic Findings in a 10-years Experience. *Radiology* 1991; 178: 149–154
- 99 Hindle WH: The Diagnostic Evaluation. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1994; 21: 499–517
- 100 Holland R, Connolly JL, Gelman R, Mravunac M, Hendriks JHCL, Verbeek ALM, Schnitt SJ, Silver B, Boyages J, Harris JR: The Presence of an Extensive Intraductal Component Following a Limited Excision Correlates With Prominent Residual Disease in the Remainder of the Breast. *J Clin Oncol* 1990; 8: 113–118
- 101 Holland R, Hendriks JHCL, Verbeek ALM, Mravunac M, Schuurmans Stekhoven JH: Extent, Distribution, and Mammographic/Histological Correlations of Breast Ductal Carcinoma in Situ. In: *Lancet* 1990; 335: 519–522
- 102 Huguley CM, Brown RL: The Value of Breast Self-Examination. *Cancer* 1981; 47: 989–995
- 103 Hutter RVP: Goodbye to »Fibrocystic Disease«. In: *N Engl J Med* 1985; 312: 178–181
- 104 Jeter DD, Vest GR, Buday SJ: Mammographic Guidewire Localization of Nonpalpable Breast Lesions. *Am Surg* 1991; 57: 431–433
- 105 Kaufmann M, Jonat W: Therapie des primären Mammakarzinoms. *Deutsches Ärzteblatt* 1998; 33: 1616–1619
- 106 Kaufmann M, Jonat W, von Minckwitz G: Aktuelle Empfehlungen zur Therapie primärer Mammakarzinome. *Deutsches Ärzteblatt* 2001; 33: 1839–1841
- 107 Kinkel K, Gilles R, Féger C, Guinebretière J-M, Tardivon AA, Masselot J, Vanel D: Focal Areas of Increased Opacity in Ductal Carcinoma in Situ of the Comedo Type: Mammographic-Pathologic Correlation. *Radiology* 1994; 192: 443–446
- 108 Kinne DW, Kopans DB: Physical Examination and Mammography in the Diagnosis of Breast Disease. In: Harris JR: *Breast Diseases*. Lippincott, Philadelphia 1991; 81–106
- 109 Kinne DW: Clinical Management of Lobular Carcinoma in Situ. In: Harris JR: *Breast Diseases*. Lippincott, Philadelphia 1991; 229–244
- 110 Knutzen AM, Gisvold JJ: Likelihood of Malignant Disease for Various Categories of Mammographically Detected, Nonpalpable Breast Lesions. *Mayo Clin Proc* 1993; 68: 454–460
- 111 Kopans DB, Swann CA, White G, McCarthy KA, Hall DA, Belmonte SJ, Gallagher W: Asymmetric Breast Tissue. *Radiology* 1989; 171: 639–643
- 112 Kopans DB: Breast Imaging Report: Data Management, False-Negative Mammography, and the Breast Imaging Audit. In: Kopans DB: *Breast Imaging*. Lippincott-Raven, Philadelphia, New York 1998; 761–966.

- 113 Kühn T, Santjohanser C, Kreienberg R: Bedeutung des Sentinel-Lymphknotens. *Deutsches Ärzteblatt* 2000; 31–32: 1783–1786
- 114 Kuhn W, Bischoff J, Eiermann W, Gabius S, Harbeck N, Kahlert St, Konecny G, Lutz L, Petrides PE, Raab G, Rauthe G, Salat C, Sattler D, Sauer H, Tigges FJ, Untch M: Systemische Therapie des metastasierten Mammakarzinoms. In: *Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Hrsg: Tumorzentrum München 2001; 137–150
- 115 Lagios MD, Westdahl PR, Margolin FR, Rose MR: Duct Carcinoma In Situ. Relationship of Extent of Noninvasive Disease to the Frequency of Occult Invasion, Multicentricity, Lymph Node Metastases, and Short-Term Treatment Failures. In: *Cancer* 1982; 50: 1309–1314
- 116 Lagios MD, Margolin FR, Westdahl PR, Rose MR: Mammographically Detected Duct Carcinoma in Situ. Frequency of Local Recurrence Following Tylectomy and Prognostic Effect of Nuclear Grade on Local Recurrence. In: *Cancer* 1989; 63: 618–624
- 117 Lampert VD, Zuber M, Laffer U, Almendral A, Landmann E, Harder F: Lokale Behandlung des Mamma-Karzinoms: Wann ist eine brusterhaltende Therapie nicht geeignet? *Zentralbl Chir* 1995; 120: 551–555
- 118 Lanyi M: Formanalyse von 153 Mikroverkalkungsgruppen maligner Genese: Das »Dreieckprinzip«. *Fortschr. Röntgenstr.* 1982; 136: 77–84
- 119 Lebeau A, Nathrath W, Permanetter W: Pathomorphologie des Mammakarzinoms. In: *Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Hrsg: Tumorzentrum München 2001; 18–33
- 120 Le Gal M, Ollivier L, Asselain B, Maunier M, Laurent M, Vielh P, Neuenschwander S: Mammographic Features of 455 Invasive Lobular Carcinomas. *Radiology* 1992; 185: 705–708
- 121 Levi F, Randimbison L, Te V, La Vecchia C: Incidence of Breast Cancer in Women with Fibroadenoma. *Int J Cancer* 1994; 57: 681–683
- 122 Levitt SH, Aeppli DM, Nierengarten ME: The Impact of Radiation on Early Breast Carcinoma Survival. *Cancer* 1996; 78: 1035–1042
- 123 Lindner H, von Rottkay P, Sommer H, Würschmidt F: Strahlentherapie. In: *Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Hrsg: Tumorzentrum München 2001; 68–73
- 124 Lindner H, Andress HJ, von Rottkay P, Richter-Turtur M, Würschmidt F: Palliative Strahlentherapie und/oder Operationen im metastasierten Stadium. In: *Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Hrsg: Tumorzentrum München 2001; 154–156
- 125 Locker AP, Horrocks C, Gilmour AS, Ellis IO, Dowle CS, Elston CW, Blamey RW: Flow Cytometric and Histological Analysis of Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. In: *Br J Surg* 1990; 77: 564–567
- 126 Love SM, Gelman RS, Silen W: Fibrocystic »Disease« of the Breast – A Nondisease? In: *N Engl J Med* 1982; 307: 1010–1014
- 127 Maass H: Mammakarzinom: Epidemiologie. *Gynäkologe* 1994; 27: 3–6
- 128 Marchant DJ: Risk Factors. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 1994; 21(4): 561–586
- 129 Marchant DJ: Contemporary Management of Breast Cancer. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 1994; 21(4): 555–560
- 130 Marchant DJ: Making the Diagnosis. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1994; 21: 607–620
- 131 Mattson A, Rudén B, Hall P, Wilking N, Rutqvist LE: Radiation Induced Breast Cancer: Long-term Follow-Up of Radiation Therapy for Benign Breast Disease. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1679–1685
- 132 McCreery BR, Frankl G, Frost DB: An Analysis of the Results of Mammographically Guided Biopsies of the Breast. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 172: 223–226
- 133 McKenna RJ. The Abnormal Mammogram. Radiographic Findings, Diagnostic Options, Pathology, and Stage of Cancer Diagnosis. *Cancer* 1994; 74: 244–255

- 134 McPherson K, Steel CM, Dixon JM: Breast Cancer – Epidemiology, Risk Factors, and Genetics. *BMJ* 1994; 309: 1003–1006
- 135 Mendelson EB, Harris KM, Doshi N, Tobon H: Infiltrating Lobular Carcinoma: Mammographic Patterns with Pathologic Correlation. *AJR* 1989; 153: 265–271
- 136 Mettlin C: The Relationship of Breast Cancer Epidemiology to Screening Recommendations. *Cancer* 1994; 74: 228–230
- 137 Meyer JE, Amin E, Lindfors KK, Lipman JC, Stomper PC, Genest D: Medullary Carcinoma of the Breast: Mammographic and US Appearance. *Radiology* 1989; 170: 79–82
- 138 Meyer JE, Eberlein TJ, Stomper PC, Sonnenfeld MR: Biopsy of Occult Breast Lesions. Analysis of 1261 Abnormalities. *JAMA* 1990; 263: 2341–2343
- 139 Miller AB, Howe GR, Sherman GJ, Lindsay JP, Yaffe MJ, Dinner PJ, Risch HA, Preston DL: Mortality from Breast Cancer after Irradiation During Fluoroscopic Examinations in Patients being Treated for Tuberculosis. *N Engl J Med* 1989; 321: 1285–1289
- 140 Miller AB: Incidence and Demographics: Radiation Risk. In: Harris JR et al: *Breast Diseases*. Lippincott, Philadelphia 1991; 119–126
- 141 Morrison AS: Is Self-Examination Effective in Screening for Breast Cancer? *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 226–227
- 142 Morrow M, Schmidt R, Cregger B, Hassett C, Cox S: Preoperative Evaluation of Abnormal Mammographic Findings to Avoid Unnecessary Breast Biopsies. *Arch Surg* 1994; 129: 1091–1096
- 143 Newcomb PA, Weiss NS, Storer BE, Scholes D, Young BE, Voigt LF: Breast Self-Examination in Relation to the Occurrence of Advanced Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 1991; 83: 260–265
- 144 Newstead GM, Baute PB, Toth HK: Invasive Lobular and Ductal Carcinoma: Mammographic Findings and Stage at Diagnosis. *Radiology* 1992; 184: 623–627
- 145 Noltenius H: Tumoren der Mamma. In: *Tumor-Handbuch. Pathologie und Klinik der menschlichen Tumoren*. Urban + Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1987; 925–1026
- 146 Page DL, Dupont WD, Rogers LW, Rados MS: Atypical Hyperplastic Lesions of the Female Breast: A Long Term Follow-Up Study. *Cancer* 1985; 55: 2698–2708
- 147 Papatestas AE, Herman D, Herman G, Tsevdos C, Lesnick G: Surgery for Nonpalpable Breast Lesions. *Arch Surg* 1990; 125: 399–402
- 148 Parker SH, Lovin JD, Jobe WE, Burke BJ, Hopper KD, Yakes WF: Nonpalpable Breast Lesions: Stereotactic Automated Large-Core Biopsies. *Radiology* 1991; 180: 403–407
- 149 Patchefsky AS, Schwartz GF, Finkelstein SD, Prestipino A, Sohn SE, Singer JS, Feig SA: Heterogeneity of Intraductal Carcinoma of the Breast. In: *Cancer* 1989; 63: 731–741
- 150 Pisano ED: The Management of Nonpalpable Circumscribed Breast Masses. In: Friedrich M, Sickles EA (Eds.): *Radiological Diagnosis of Breast Diseases*. Springer Verlag, Berlin 1997; 149–166
- 151 Prechtel K, Prechtel D: Mammakarzinom und brusterhaltende Therapie (BET) – Eine kritische Stellungnahme aus der Sicht des Pathologen. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 1996; 56: 184–189
- 152 Price P, Sinnett HD, Gusterson B, Walsh G, A'Hern RP, McKinna JA: Duct Carcinoma in Situ: Predictors of Local Recurrence and Progression in Patients Treated by Surgery Alone. *Br J Cancer* 1990; 61: 869–872
- 153 Remmele W: Mammakarzinom: Prognostisch wichtige Rezeptorbestimmungen. *Deutsches Ärzteblatt* 1986; 48: 3359–3362
- 154 Robert-Koch-Institut, Homepage: Aktuelle Trends zu Inzidenz und Mortalität. <http://yellow-fever.rki.de/GBE/KREBS/TRENDS/INDEX.HTM>
- 155 Robert-Koch-Institut, Homepage: Schätzungen der jährlichen Neuerkrankungen an Krebs. <http://yellow-fever.rki.de/GBE/KREBS/TRENDS/INDEX.HTM>
- 156 Robra B-P: Häufigkeit und Mortalität gynäkologischer Krebse in der Bundesrepublik Deutschland. In: Bender HG (Hg.): *Gynäkologische Onkologie*. Stuttgart, Thieme Verlag, 1991, 33–45

- 157 Romieu I, Berlin JA, Colditz G: Oral Contraceptives and Breast Cancer: Review and Meta-analysis. *Cancer* 1990; 66: 2253–2263
- 158 Rosen PP, Lesser ML, Kinne DW, Beattie EJ: Discontinuous or »Skip« Metastases in Breast Carcinoma. In: *Ann Surg* 1983; 197: 276–283
- 159 Royal College of Pathologists Working Group: Pathology Reporting in Breast Cancer Screening. In: *J Clin Pathol* 1991; 44: 710–725
- 160 Rüschof J, Emons G, Gebert G, Thomas C: Erkrankungen der Mamma. In: *Weibliches Genitale. Reihe: Grundlagen der Medizin* (Hg. Thomas C). Schattauer, Stuttgart, New York 1993; 137–151
- 161 Sattler D, Kahlert St, Bischoff J, Eiermann W, Funke I, Gutschow K, Harbeck N, Konecny G, Kuhn W, Oberlechner E, Raab G, Salat C, Sauer H, Untch M: Adjuvante Hormon- und Chemotherapie. In: *Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Hrsg: Tumorzentrum München 2001; 74–82
- 162 Schäfer C: Brustkrebs – eine frauenpolitische Sicht. Beitrag zur Anhörung der Bundestagsfraktion Bündnis 90/Die GRÜNEN in Berlin am 08.12.1999. III. Das Problem der Selbstuntersuchung der Brust. Feministisches Frauengesundheitszentrum Frankfurt a.M. <http://home.t-online.de/home/spk.rae/ffgz.htm>
- 163 Schildberg FW, Löhe F: Grundlagen und Wert der Lymphadenektomie beim Mammacarcinom. In: *Der Chirurg*, 1996; 67: 771–778
- 164 Schindler AE: Hormonale Kontrazeptiva und Mammakarzinom. *Dtsch. Med. Wschr.* 1989; 114: 163–165
- 165 Schleicher UM: Entdeckung des Mammakarzinoms – Statistisch-epidemiologische Untersuchung zum derzeitigen Stand. *Fortschr Röntgenstr* 1995; 163: 469–473
- 166 Schnitt SJ, Connolly JL, Harris JR, Hellman S, Cohen RB: Pathologic Predictors of Early Local Recurrence in Stage I and Stage II Breast Cancer Treated by Primary Radiation Therapy. *Cancer* 1984; 53: 1049–1057
- 167 Schnitt SJ, Silen W, Sadowsky NL, Connolly JL, Harris JR: Ductal Carcinoma in Situ (Intraductal Carcinoma) of the Breast. *N Engl J Med* 1988; 318: 898–903
- 168 Schnitt SJ, Connolly JL: Pathology of benign breast disorders. In: Harris JR et al (Eds.): *Breast Diseases*. JB Lippincott Co, Philadelphia 1991; 15–50
- 169 Schnitt SJ, Connolly JL: In Situ Carcinoma. In: Harris JR et al. (Eds.): *Breast Diseases*. JB Lippincott Co, Philadelphia 1991; 229–232
- 170 Schreer I, Heywang-Köbrunner SH: Brustkrebsfrüherkennung. *Gynäkologe* 1994; 27: 12–16
- 171 Schüler G, Gutzwiller F: Zur Epidemiologie des Brustkrebses. *Arch-Gynecol-Obstet* 1995; 256 (Suppl): 104–115
- 172 Schultes J: *Wund-Artzneyisches Zeughaus*. Johann Gerlins Wittib Verlag, Frankfurt 1666. Zitiert in: Bastert G, Costa SD: Malignome der Mamma. Historische Vorbemerkungen. In: Bastert G. (Hg.): *Spezielle Gynäkologische Onkologie II*. Band 12 der Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe (Hg. Wulf K-H, Schmidt-Matthiesen H), Urban & Schwarzenberg, München, Wien, Baltimore 1996; 124–125
- 173 Schwartz GF, Finkel GC, Garcia JC, Patchefsky AS: Subclinical Ductal Carcinoma in Situ of the Breast. Treatment by Local Excision and Surveillance Alone. *Cancer* 1992; 70: 2468–2474
- 174 Schwartz GF, Feig SA: Management of Clinically Occult (Nonpalpable) Breast Lesions. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1994; 21: 621–637
- 175 Schwartz GF, Carter DL, Conant EF, Gannon FH, Finkel GC, Feig SA: Mammographically Detected Breast Cancer. Nonpalpable is not a Synonym for Inconsequential. *Cancer* 1994; 73: 1660–1665
- 176 Sener SF, Candela FC, Paige ML, Bernstein JR, Winchester DP: Limitations of Mammography in the Identification of Noninfiltrating Carcinoma of the Breast. *Surg Gyn Obstet* 1988; 167: 135–140

- 177 Senie RT, Rosen PP, Lesser ML, Snyder RE, Schottenfeld D, Duthie K: Epidemiology of Breast Carcinoma II: Factors Related to the Predominance of Left-Sided Disease. *Cancer* 1980; 46: 1705-1713
- 178 Senn H-J, Drings P, Glaus A, Jungi WF, Pralle HB, Sauer R, Schlag PM: Checkliste Onkologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1998; 164-187
- 179 Shapiro S, Venet W, Strax P: Ten to Fourteen Year Effects of Breast Cancer Screening on Mortality. *Natl. Cancer Inst* 1982; 69: 349-353
- 180 Sharkey FE, Allred DC, Valente PT: Breast. In: Damjanov I, Linder J: *Anderson's Pathology*. Mosby, St. Louis, Missouri 1996; 2354-2385
- 181 Shepstone BJ: Mammography and Breast Screening. In: Anderson TJ, Page DL: *The breast*. In: McGee J, Isaacson PG, Wright NA: *Oxford Textbook of Pathology*. Vol 2a: Pathology of systems. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokyo 1992; 1671-1681
- 182 Shore RE, Hildreth N, Woodard E, Dvoretzky P, Hempelmann L, Pasternack B: Breast Cancer among Women Given X-ray Therapy for Acute Postpartum Mastitis. *J Natl Cancer Inst* 1986; 77: 689-696
- 183 Sickles EA: Mammographic Features of 300 Consecutive Nonpalpable Breast Cancers. *AJR* 1986; 146: 661-663
- 184 Sickles EA: Breast Calcifications: Mammographic Evaluation. *Radiology* 1986; 160: 289-293
- 185 Sickles EA: Breast Masses: Mammographic Evaluation. *Radiology* 1989; 173: 297-303
- 186 Sickles EA: Periodic Mammographic Follow-Up of Probably Benign Lesions: Results in 3.184 Consecutive Cases. *Radiology* 1991; 179: 463-468
- 187 Sickles EA: Nonpalpable, Circumscribed, Noncalcified Solid Breast Masses: Likelihood of Malignancy Based on Lesion Size and Age of Patient. *Radiology* 1994; 192: 439-442
- 188 Silverstein MJ, Rosser RJ, Gierson ED, Waisman JR, Gamagami P, Hoffman RS, Fingerhut AG, Bernard SL, Colburn W, Handel N: Axillary Lymph Node Dissection for Intraductal Breast Carcinoma - Is it Indicated? *Cancer* 1987; 59: 1819-1824
- 189 Silverstein MJ, Gamagami P, Colburn WJ, Gierson ED, Rosser RJ, Handel N, Waisman JR: Nonpalpable Breast Lesions: Diagnosis with Slightly Overpenetrated Screen-Film Mammography and Hook Wire-directed Biopsy in 1.014 Cases. *Radiology* 1989; 171: 633-638
- 190 Silverstein MJ: Noninvasive Breast Cancer. The Dilemma of the 1990s. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America* 1994; 21 (4): 639-658
- 191 Silverstein MJ, Poller DN, Waisman JR, Colburn WJ, Barth A, Gierson ED, Lewinsky B, Gamagami P, Slamon DJ: Prognostic Classification of Breast Ductal Carcinoma-in-situ. *Lancet* 1995; 345: 1154-1157
- 192 Slattery ML, Kerber RA: A Comprehensive Evaluation of Family History and Breast Cancer Risk. *JAMA* 1993; 270: 1563-1568
- 193 Smola MG, Ratschek M, Hauser H, Amann W, Veith G, Ruppitsch U, Steindorfer P: Nicht tastbares Mammakarzinom - Histologische Ergebnisse nach präoperativer Markierung von 397 nicht palpablen Läsionen der Mamma. *Onkologie* 1991; 14: 518-523
- 194 Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD, Berkelman RL: A Meta-analysis of the Effect of Estrogen Replacement Therapy on the Risk of Breast Cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-1990
- 195 Tabár L, Dean PB: *Lehratlas der Mammographie*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York 1985
- 196 Tabar L, Gad A, Holmberg LH: Reduction in Mortality from Breast Cancer after Mass Screening with Mammography. *Lancet* 1985; 1: 829-832
- 197 Thompson WR, Bowen JR, Dorman BA, Pricolo VE, Shahinian TK, Soderberg CH: Mammographic Localization and Biopsy of Nonpalpable Breast Lesions. A 5-Year Study. *Arch Surg* 1991; 126: 730-734

- 198 Tinnemans JGM, Wobbes Th, Holland R, Hendriks JHCL, van der Sluis RF, Lubbers E-JC, de Boer HHM: Mammographic and Histopathologic Correlation of Nonpalpable Lesions of the Breast and the Reliability of Frozen Section Diagnosis. *Surg Gynecol Obstet* 1987; 165: 523-529
- 199 Tulusan AH: Mammographic-Pathological Correlations. In: Friedrich M, Sickles EA (Eds.): *Radiological Diagnosis of Breast Diseases*. Springer, Berlin 1997, 13-31
- 200 UK National Case-Control Study Group: Oral Contraceptive Use and Breast Cancer Risk in Young Women. *Lancet* 1989/I: 973-982
- 201 Untch M, de Waal JC, Dimpfl Th, Eiermann W, Engel J, Gabka C, Janni W, Kahlert St, von Koch F, Lebeau A, Nathrath W, Oberlechner E, Permanetter W: Klinik der in situ Karzinome. In: *Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Hrsg: Tumorzentrum München 2001; 34-38
- 202 Untch M, de Waal JC, Gabka C, Kahlert S, von Koch F, Konecny G, Lebeau A, Nathrath W, Permanetter W, Sitteck H: Sonderfälle. In: *Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Hrsg: Tumorzentrum München 2001; 161-164
- 203 Varas X, Leborgne F, Leborgne JH: Nonpalpable, Probably Benign Lesions: Role of Follow-Up Mammography. *Radiology* 1992; 184: 409-414
- 204 Verbeek ALM, Hendriks JHCL, Holland R: Reduction in Breast Cancer Mortality thru Mass Screening with Modern Mammography: First Results of the Nijmegen Project 1975-1981. *Lancet* 1984; 1: 1222-1224
- 205 Veronesi U, Rilke F, Luini A, Sacchini V, Galimberti V, Campa T, Dei Bei E, Greco M, Magni A, Merson M, Quagliuolo V: Distribution of Axillary Node Metastases by Level of Invasion. In: *Cancer* 1987; 59: 682-687
- 206 Veronesi U, Luini A, del Vecchio M, Greco M, Galimberti V, Merson M, Rilke F, Sacchini V, Saccozzi R, Savio T, Zucali R, Zurrida S, Salvadori B: Radiotherapy after Breast-Preserving Surgery in Women with Local Cancer of the Breast. *N Engl J Med* 1993; 328: 1587-1591
- 207 Veronesi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, Costa A, de Cicco C, Geraghty JG, Luini A, Sacchini V, Veronesi P: Sentinel-node Biopsy to Avoid Axillary Dissection in Breast Cancer with Clinically Negative Lymphnodes. In: *Lancet* 1997; 349: 1864-1867
- 208 de Waal JC, Steil B, Baltzer J, Vaillant W, Zander J: Zur Wertigkeit der mammographischen Röntgensymptome bei klinisch okkulten Befunden. *Fortschr Röntgenstr* 1987; 147: 433-436
- 209 de Waal JC, Eiermann W, Engel J, Gauwerky J, Hölzel D, Keßler M, Mahl G, Sitteck H, Sommer H, Strigl B, Untch M: Diagnostik. In: *Mammakarzinome. Empfehlungen zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge*. Hrsg: Tumorzentrum München 2001; 9-17
- 210 Weber BL, Abel KJ, Brody LC, Flejter WL, Chandrasekharappa SC, Couch FJ, Merajver SD, Collins FS: Familial Breast Cancer. *Cancer* 1994; 74: 1013-1020
- 211 Wellings SR, Misdorp W: Benign Proliferative Lesions of the Breast; Workshop Report. In: *Eur J Cancer Clin Oncol* 1983; 19(12): 1721-1723
- 212 Wilhelm MC, Edge SB, Cole DD, DeParedes E, Frierson HF: Nonpalpable Invasive Breast Cancer. *Ann Surg* 1991; 213: 600-605
- 213 Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, et al: Moderate Alcohol Consumption and the Risk of Breast Cancer. *N Engl J Med* 316:1174-1180, 1987
- 214 Ziegler RG, Hoover RN, Pike MC, Hildesheim A, Nomura AMY, West DW, Wu-Williams AH, Kolonel LN, Horn-Ross PL, Rosenthal JF, Hyer MB: Migration Pattern and Breast Cancer Risk in Asian-American Women. *J Natl Cancer Inst* 1993; 85: 1819-1827

LEBENS LAUF

Dagmar Hilz
geboren in München
24.10.1964

Ärztliche Tätigkeit

Ärztin im Praktikum in der Chirurgischen Abteilung der Klinikum Freising GmbH	09/1999-02/2001
Assistenzärztin in der Chirurgischen Abteilung der Klinikum Freising GmbH	seit 01.03.2001

Hochschulausbildung

Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität München	1992-1999
Gesamtnote »sehr gut« (1,49)	
3. Staatsexamen, Note »sehr gut«	18.06.1999
2. Staatsexamen, Note »gut« (1,66)	14.04.1998
1. Staatsexamen, Note »gut«	19.09.1995
Physikum, Note »befriedigend« (3,33)	16.09.1994

Publizistik und Verlagswesen

Grundstudium »Politologie« an der Ludwig-Maximilians-Universität München	1983-1985
Gründung der Firma »expresso Verlags GmbH« mit 12 anderen Gesellschaftern	1985
Herausgabe des Stadtmagazins »expresso«, dabei Tätigkeit als Verlegerin, Redakteurin und in der Druckvorlagenherstellung	1985-1987
Selbständige Tätigkeit im Bereich »Druckvorlagenherstellung«	1987-1992

Schulbildung

Grundschule in München	1970-1974
Ludwigsgymnasium in München (humanistisch), Abschluß Abitur	1974-1983

DANKSAGUNG

Ich möchte mich ganz herzlich bedanken
bei Herrn Professor Weissenbacher
und Herrn Professor Eiermann
für die Bereitstellung des Themas und die strukturierte und effektive Betreuung
sowie bei Herrn Dr. Scheich
für die kompetente und jederzeit motivierte Unterstützung und die Mitarbeit bei der
Nachbefundung und Wertung der Mammographien.